UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 74

Contribution à l'étude du TRAITEMENT DE L'ANGOR PAR UN DÉRIVÉ NITRÉ

(le Dinitrate d'Isosorbide)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

par

Bernard FOURNIER

Membres du Jury

MM. DARDENNE	*Président*
LAPORTE J.	
DOUSTE-BLAZY	*Assesseurs*
BOUISSOU H.	
RIBAUD	*Suppléant*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet, 27

1964

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 74

Contribution à l'étude du TRAITEMENT DE L'ANGOR PAR UN DÉRIVÉ NITRÉ

(le Dinitrate d'Isosorbide)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

par

Bernard FOURNIER

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Membres du Jury

MM.	DARDENNE	*Président*
	LAPORTE J.	
	DOUSTE-BLAZY	*Assesseurs*
	BOUISSOU H.	
	RIBAUD	*Suppléant*

TOULOUSE

Imprimerie FOURNIÉ

27, boulevard Riquet, 27

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... BLANC.
2e ASSESSEUR ..... SOREL.
Doyens honoraires ..... MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL.	Anatomie.	N...
Clinique médicale	GADRAT.	Accouchement et obstétricie sociale	MM. PONTONNIER.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE. (P.)	Anatomie	LAZORTHES.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMGUD.	Anatomie appliquée	POULHES.
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	VIRENQUE.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Electro-radiologie	MARQUÈS.
Clinique médicale et puériculture	SOREL.	Embryologie générale	BROUSSY (J.).
Clinique médicale de la première Enfance.....	BARDIER.	Histologie	BIMES.
Clinique de neuro-chirurgie.	LAZORTHES.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Médecine sociale	N...
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT.	Parasitologie	BOUISSET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU.	Physico-Chimie	AUVERGNAT.
		Physiologie	LAPORTE (Y.).
		Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
		Physique biologique et médicale	N...
		Propédeutique médicale	LAPORTE (J.).
		Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).
		Thérapeutique	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M. COULOUMA.	Médecine générale.....	MM. MONNIER.
Bactériologie.	Mme ENJALBERT.	Oto-Rhino-Laryngologie. . .	CLAUX.
Biochimie médicale.	M. DOUSTE-BLAZY	Pathologie médicale.....	BOULARD.
		Pathologie chirurgicale.	LAGROT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie..	MM. PLANEL.	Physiologie.	MM. MONTASTRUC.
Ophtalmologie.	DEODATI.	Physique médicale.....	BRU.
Parasitologie.	RUFFIÉ (J.).		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM. BASTIDE.	Electroradiologie.	PONS.
Anatomie pathologique.....	BOUISSOU.	Hématologie.	MM. DUCOS.
Anesthésiologie.	LARENG.	Histologie et embryologie..	GUILHEM (A.)
Carcinologie.	ESTRADE.	Maladies infectieuses.....	ARMENGAUD.
Chirurgie générale.....	ENJALBERT.	Pathologie expérimentale....	GLEIZES.
»	GÉDÉON.	Physiologie.	BESSOU.
»	SOUQUET.	Physique médicale.....	COMMANAY.
»	SARRAZIN.	Pneumo-phtisiologie.	MIGUÈRES.

AGREGES

Médecine générale.....	MM. RIBAUT.	Chirurgie générale.....	MM. GAUBERT.
»	CALAZEL.	Dermatologie et syphiligraphie.	DUPRÉ.
»	RASCOL.	Hydrologie.	DENARD.
»	LE TALLEC.	Médecine légale.	GRÈZES-RUEFF.
»	RIBET.	Neurochirurgie.	ESPAGNO (J.).
Chirurgie générale.....	ENJALBERT.	Neurologie et psychiatrie.. .	GAYRAL.
»	FICAT.	Obstétrique.	ESPAGNO (G.).
»	PASQUIÉ.	Ophtalmologie.	BEC.
»	SOUQUET.	Pneumo-phtisiologie.	DELAUDE.
»	SARRAZIN.		

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS.	Pathologie chirurgicale	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..	Mme DULUC-MATHOU.	Matière médicale	MM. VINCENT.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
Chimie pharmaceutique	BLANC.	Pharmacie galénique	STANISLAS.
		Zoologie	M. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique.	MM. ROQUES.	Sciences naturelles.....	Mme CAUJOLLE.
Pharmacie.	COUTURIER.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie.	M. BREUILLAUD.	Sciences physiques.....	M. PITET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . .. . M. BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE.	Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA FEMME

A MON FILS JEAN-LUC

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Le Docteur Ferdinand FOURNIER

Chirurgien-Accoucheur des Hôpitaux

A MON PERE

Le Docteur William FOURNIER

A MA MERE

A FRANÇOIS, BERNADETTE, CHRISTINE, CLAIRE

A MICHEL et SUZANNE

A MARIE-THERESE et JULIEN

A MES GRANDS-MERES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A mon Oncle le Docteur Jean CABROL

Au Docteur Michel VINAS

Au Docteur Y. LESPINASSE

Au Docteur R. CARRIERE

A TOUS MES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous tenons à vous exprimer d'une manière toute spéciale notre profonde gratitude pour votre enseignement médical et — d'une manière égale — pour l'appui et l'accueil que nous avons toujours rencontrés auprès de vous.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

Nous garderons toujours le souvenir de notre tout premier enseignement clinique — que nous vous devons.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie Médicale à la Faculté

Qui a bien voulu accepter de siéger à notre Jury de Thèse, et dont les cours nous ont été, nous sont précieux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie-Pathologie

Vous nous avez conseillé à un moment particulièrement important de nos études. Notre reconnaissance vous est acquise.

Avec l'expression de notre respect très fidèle et très personnel.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUD

Agrégé de Clinique Médicale

Vous avez jugé nos cliniques médicales.

Vous avez bien voulu accepter de participer à notre Jury de Thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0015

INTRODUCTION

La maladie coronarienne constitue plus que jamais un problème d'actualité : sa recrudescence, parallèle à l'accroissement de la longévité moyenne est confirmée par toutes les statistiques mondiales de léthalité. Chaque jour le médecin est confronté avec les problèmes thérapeutiques que pose cette affection. Il pourrait paraître superflu de rappeler — cent ans après Brunton *et* Murrell *— l'intérêt des nitrés comme médication de base de la maladie angineuse, tant une efficacité et une fidélité prouvées, paraissaient jusqu'à présent les faire admettre et utiliser par tous.*

Pourtant ce consensus n'est pas aussi universel qu'on pourrait le penser. Nos constatations personnnelles, jointes à une enquête menée auprès des responsables et d'officines qualifiés, nous ont amenés à la conclusion suivante : beaucoup d'angineux sont traités sans que leur médecin ait recours soit à la trinitroglycérine, soit aux autres dérivés nitrés.

Faut-il voir là l'influence d'un nombre considérable de travaux et de recherches expérimentales — dirigés par une conception physiopathologique essentiellement axée sur la vasodilatation coronarienne — et qui ont permis :

- *— d'isoler un très grand nombre de substances dotées de propriétés pharmacodynamiques brillantes,*
- *— de promouvoir leur emploi clinique sur le vu des résultats de laboratoire.*

Devant une semblable floraison on peut se demander ce qu'il reste de la faveur dont jouissaient les dérivés

nitrés et s'il ne convient pas de se tourner vers d'autres voies thérapeutiques riches de promesses expérimentales.

Aussi nous proposons-nous — guidé et conseillé par M. le Professeur DARDENNE *— d'envisager à nouveau la valeur de la série nitrée — il y a si longtemps qu'elle est efficace — en essayant de préciser d'une façon qui se veut avant tout clinique, le rôle et la place qu'elle garde dans le traitement de l'angor.*

Cette étude nous a paru mériter un surcroît d'intérêt :

— *au moment où des études physiopathologiques récentes permettaient de mieux comprendre ce qui, jusqu'à présent, était surtout resté une preuve de fait : l'action spectaculaire de la nitroglycérine sur la crise d'angine de poitrine ;*

— *au moment où les recherches des chimistes américains semblent avoir abouti — en remaniant les structures moléculaires de la nitroglycérine — à mettre au point un dérivé : le Dinitrate d'Isosorbide qui a paru d'emblée aux yeux des cliniciens, réunir l'activité de la nitroglycérine à l'effet soutenu des dérivés nitrés d'action prolongée.*

L'ordre et le plan de notre travail — qui, nous le rappelons, est davantage destiné à apprécier la valeur concrète des médications nitrées, et tout spécialement la valeur curative du Dinitrate d'Isosorbide — plutôt que leurs propriétés purement théoriques — découlent de ces considérations. Il se composera de deux parties :

PREMIÈRE PARTIE

Quelques préalables de physiopathologie, quelques considérations de méthode précèderont l'examen des

composés nitrés, utilisés dans la pratique courante ; pour chacun d'eux nous envisagerons :

— *ce que nous pouvons savoir de leur mode d'action ;*

— *ce que nous pouvons attendre de leur prescription.*

L'étude pharmacodynamique, le rappel des essais cliniques effectués avec le Dinitrate s'insèrent ici : ils nous permettront de situer ce corps dans sa famille chimique.

Deuxième partie

Les travaux que nous avons répertoriés n'avaient pas encore déterminé la valeur du Dinitrate comme médication symptomatique de la crise d'angor : peut-il vraiment, comme la nitroglycérine, couper court à la crise angineuse, dans la rue, chez le malade ambulatoire?

Que vaut également la forme long-retard, toute récente, pour laquelle aucune étude n'a encore paru ?

Il a semblé à notre Maître, le Professeur Dardenne, *qu'il y avait là une lacune à combler. C'est ce travail, réalisé dans son Service et à sa Consultation, qu'il a bien voulu nous confier.*

PREMIERE PARTIE

I. — PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIRCULATION CORONARIENNE

Les facteurs qui régissent la circulation coronarienne sont :

1) Des facteurs mécaniques ;

2) Des facteurs métaboliques.

I. — LES FACTEURS MECANIQUES, vecteurs du débit coronarien.

Ils sont au nombre de trois :

— Le diamètre coronarien ;

— La pression aortique ;

— Les contractions cardiaques.

1° Le diamètre coronarien :

Il règle le débit qui est une fonction de la *3e puissance du diamètre.*

a) *A l'état physiologique :*

Il est variable et adapté grâce au tonus des fibres lisses de la parois artérielle contrôlé par l'antagonisme neuro-végétatif. Le sympathique dilatant, le parasympathique resserrant les fibres des troncs coronaires.

b) *A l'état pathologique :*

Il devient inadapté ou invariable en raison :

— des rétrécissements ostiaux de la syphylis ;

— des dépôts et des calcifications de l'athérome ;

— des processus rigidifiants de l'artério-sclérose.

Les constatations anatomo-pathologiques mettent en évidence le rôle de ces lésions dans 85 % des cas d'angor.

Il reste 15 % d'observations où les coronaires demeurent en apparence saines (Lenègre et Froment [51]).

Rôle du spasme :

Souvent invoqué, nié ensuite en raison de la sévérité des lésions anatomiques observées, il doit à nouveau retrouver droit de cité :

— c'est le spasme coronarien qui a trouvé récemment une base anatomique sérieuse (Scherlis et Provenza [84]) ;

— c'est le spasme périphérique et généralisé qui augmente brutalement les résistances circulatoires, accroît le travail du cœur, précipite ou aggrave la crise d'angor (angor déclanché par l'exposition au froid, par exemple).

Deux remarques importantes concernent les arborisations coronariennes.

Sur le plan anatomique :

Les 3 troncs principaux (coronaire droite, interventriculaire antérieure, circonflexe gauche) donnent naissance à une très riche arborisation intramyocardique.

Ces branches sont anastomotiques (Prinzmétal [71]).

Ces anastomoses ne sont pas fonctionnelles à l'état normal, par suite de l'égalité des pressions entre les 3 territoires, mais elles peuvent *se perméabiliser*, sans aboutir à reconstituer un réseau anatomiques fonctionnel suffisant :

— *spontanément*, le sang réhabitant par sa périphérie une zone infarcie, en pression négative vis-à-vis des zones irriguées [36] ;

— *en thérapeutique*, sous l'effet de substances agissant plus ou moins électivement sur cette arborescence. C'est le but théorique des recherches expérimentales récentes visant à produire des vaso-dilatateurs coronariens dits « vrais » ou « électifs », type Benzodiarone (travaux de Charlier et Coll. [15]).

Sur le plan physiologique :

Le réseau de distribution, enserré dans les fibres myocardiques est littéralement étranglé à chaque systole, de sorte qu'il débite surtout pendant la diastole (Charlier R., *op. cit.*, p. 20 et fig. 1, p. 21). (C'est la résistance extrinsèque du lit coronarien). C'est dire le danger particulier chez le coronarien d'une crise de tachycardie qui exalte cette résistance et provoque une crise sévère, rebelle à la nitroglycérine.

2° La pression aortique :

A diamètre coronarien égal, le débit coronarien varie parallèlement avec la pression aortique qui, en termes d'hydraulicien, représente la « tête de pression » à l'entrée du système (Cross [18]).

Toutefois, cette relation n'est pas absolument rigoureuse chez l'homme (Cross [18]).

— *Dans les limites physiologiques* de pressions les variations de pressions retentissent peu sur le débit coronarien ;

— *Hors des limites physiologiques :*

- *un collapsus* désamorce les coronaires,
- *quant à l'hypertension*, elle peut constituer un mécanisme de sauvegarde destiné à maintenir un débit suffisant dans des coronaires rétrécies, mais cette hypertension est coûteuse :
  - *dans l'immédiat :* elle augmente les résistances, le travail du cœur, la dette en oxygène ;
  - *à longue échéance :* elle retentit sur le système vasculaire et conduit à l'insuffisance ventriculaire gauche.

3° La puissance cardiaque :

Ses deux éléments sont :

— La force des contractions ;
— La fréquence des contractions.

Ils sont litigieux, parce que leur augmentation ne joue pas uniquement dans un sens favorable. En effet, comme dans le cas de l'hypertension, leur élévation accroît — avec le débit — les dépenses énergétiques du myocarde et, répétons-le, sa dette en oxygène.

II. — LES FACTEURS METABOLIQUES, régulateurs du débit coronarien.

Nous venons de mentionner, à plusieurs reprises, la consommation en oxygène ou les besoins métaboliques du myocarde. Ce sont eux, en effet, qui, au niveau de la fibre myocardique, résument les facteurs mécaniques exposés ci-dessus, et qui représentent la source des régulations.

a) Sur le cœur normal :

Nous pouvons approximativement considérer le muscle cardiaque comme une machine à oxygène, à la limite permanente de l'hypoxie (Charlier, *op. cit.*, pp. 21-22).

En effet, le taux d'extraction de l'oxygène artériel est de 75 % au niveau du myocarde, contre 20 % au niveau des artères périphériques [23].

L'appareil métabolique d'extraction et d'utilisation de l'oxygène fonctionne constamment au maximum de ses possibilités, de sorte que le cœur, pour faire face à un surcroît de travail, c'est-à-dire à un accroissement de ses besoins en oxygène, ne peut faire appel à un équipement biochimique déjà saturé. La seule ressource qui lui reste est d'augmenter le débit coronaire [86, 10].

Le cœur dépend de façon critique de son irrigation sanguine de l'instant. La circulation coronarienne est « protégée » au maximum par un système surabondant de véritable glomi nerveux, inclus dans la paroi des coronaires et même, semble-t-il, dans la fibre musculaire [48]. Ces éléments dosent en permanence la demande en oxygène pour adapter le débit d'apport aux besoins du moment [45].

Toute réduction de l'oxygène artériel entraîne une augmentation du flot coronaire dont la valeur normale peut monter au triple de sorte que l'hypoxie, comme l'a établi Wiggers [92], est le plus puissant de tous les agents coronaro-dilatateurs sur le cœur normal.

b) Chez l'angineux :

Pourquoi la réponse normale à l'hypoxie (vasodilatation coronarienne) ne joue-t-elle pas chez l'angineux, au moment de la crise, alors qu'elle est impérieusement sollicitée par l'ischémie aiguë ?

L'atteinte des coronaires est-elle trop sévère, pour leur permettre de se dilater [35] ?

Sont-elles déjà à la limite supérieure de leur capacité d'expansion ?... On voit mal d'ailleurs, dans ce cas, comment agiraient les coronaro-dilatateurs.

Ou encore, l'hypoxie n'est-elle plus capable d'agir sur des coronaires encore susceptibles de se dilater ?

Toutes ces questions n'ont pas reçu de réponses satisfaisantes, mais elles ont permis de se demander si l'action anti-angineuse n'était pas à chercher plutôt dans la diminution des besoins métaboliques du cœur, obtenue :

— soit par le biais d'une diminution des résistances périphériques (Gorlin [35]).

— soit par une intervention directe au niveau des processus métaboliques de la fibre myocardique [60].

Ces hypothèses et ces questions ne sont pas vaines puisqu'elles ont récemment ouvert la voie à des recherches fructueuses.

II. — LES CRITERES D'EFFICACITE

Apprécier la valeur d'une médication coronarienne, connaître son mécanisme d'action, a pu sembler chose aisée ; il suffisait de répondre à deux questions :

— Supprime-t-elle la douleur ?

— Dilate-t-elle les coronaires ?

Insister sur les difficultés d'appréciation est pourtant devenu un lieu commun reconnu par tous les auteurs.

I. — CHEZ L'HOMME NOUS MANQUONS DE CRITERES OBJECTIFS.

a) *La douleur est infidèle :* vive un jour, ignorée le lendemain pour un effort égal ; traduisant tantôt un désordre mineur, tantôt une thrombose sévère ; muette parfois lors des plus graves altérations électriques, exacerbée au contraire alors que le tracé reste muet, il est difficile — sans plus de précautions — de faire de cette douleur le critère constant, le discriminatif absolu exigé par une étude thérapeutique rigoureuse (Russek [82]).

b) *Le tracé électrique n'est pas d'un plus grand secours :* nous venons de voir comme il est peu superposable à la douleur d'origine myocardique. Sa normalité rigoureuse dans un tiers des cas d'angor, la persistance inchangée des altérations sous un traitement parfaitement efficace sur la douleur, nous interdisent de nous en remettre exclusivement à lui pour établir un diagnostic qui doit rester clinique et nous empêchent souvent de l'utiliser pour juger d'une action médicamenteuse.

II. — L'EXPERIMENTATION EST DIFFICILEMENT TRANSPOSABLE.

Il n'est pas possible de s'appuyer sans réserves — dans une perspective thérapeutique — sur les résultats tirés d'expériences pratiquées à l'aide d'animaux choisis sains et jeunes pour des raisons de constance expérimentale.

C'est ainsi que :

la perfusion directe, intraveineuse des drogues à tester, laissant intact le problème de l'assimilation digestive ;

les conditions d'expériences : cœur isolé et fibrillant, animaux thoracotomisés, anesthésiés, aux coronaires cathéterisées, ce qui supprime les régulations hémodynamiques normales ;

l'absence de l'anxiété chez l'animal anesthésié ;

tout cela reste très loin des conditions de la crise d'angor, très loin des coronarocléreux habituels avec leur passé pathologique, leurs soucis personnels, leur sensibilité thérapeutique individuelle.

Approche *indispensable* — il est essentiel de corriger un déséquilibre circulatoire et métabolique et non d'administrer un simple antalgique — l'étude de pharmacodynamie expérimentale ne saurait avoir, à elle seule, qu'une valeur indicatrice.

III. — LES DIFFICULTES DE L'ETUDE CLINIQUE.

En matière de thérapeutique coronarienne, seuls les résultats obtenus chez l'homme peuvent donc avoir une valeur définitive. Mais les études cliniques elles-même peuvent être entachées d'erreur et de subjectivisme.

a) *Erreur tenant aux circonstances :*

— Influence du repos, dans les essais hospitaliers.

— Rôle des thérapeutiques associées qu'on ne peut arrêter.

— Evolutivité propre de la maladie coronarienne, susceptible de rémissions spontanées.

b) *Subjectivisme :*

— Dans la réponse du malade : effet placébo, précautions à prendre pour ne pas influencer le patient.

— De la part du médecin : un effort est à faire, face aux résultats d'interprétation difficile, pour ne pas adopter exclusivement le sens le plus favorable à l'hypothèse de travail.

Nous tiendrons, dans le choix des malades testés, dans l'interprétation des résultats, dans l'étude des divers agents thérapeutiques, le plus grand compte de ces objections.

Malgré tout, nous ne devons pas perdre de vue — devant les critères multiples qui nous sont offerts — que la douleur d'effort représente le maître symptôme de la maladie angineuse. Toutes précautions prises, c'est son atténuation ou sa disparition que nous considèrerons comme le premier des critères d'efficacité.

III. — LES DERIVES NITRES UTILISES EN CLINIQUE

PROPRIETES COMMUNES

Le commun dénominateur des « nitrites » — appellation consacrée par un long usage — est constitué :

— par la présence d'un ou plusieurs ions nitriques ou nitrates, greffés sur un chaînon carboné (à l'exception de Na NO_2) ;

— par la similitude de leurs actions sur les fibres musculaires lisses : effet spasmolytique direct :

- indépendant de l'innervation ;
- prédominant sur le territoire vasculaire.

Nous devons constater que cette communauté est plus physiodynamique que structurale.

Elle découle des constatations cliniques qui ont précédé les études expérimentales.

Le lien commun que l'on avait cru posséder un temps avec l'ion nitrite — tenu pour responsable de l'action spasmolytique — s'est relâché depuis que les travaux modernes ont démontré que la réduction des nitrates en nitrites n'était pas un préalable indispensable à l'activité clinique [20, 34].

Nous étudierons dans cette deuxième partie :

— La nitroglycérine :

- forme simple ;
- forme retard.

— Le nitrite d'amyle.

— Les dérivés de l'érythritol :

- tétranitrate d'érythritol ;
- tétranitrate de pentaérythritol ;
- trinitrate de triméthylolpropane.

I. — LA NITROGLYCERINE

Découverte depuis un siècle par Murell, elle reste la médication de base de l'accès angineux ; son efficacité est telle :

— qu'elle peut constituer un critère de diagnostic : est angineuse une douleur qui cède à son action.

— que l'ensemble des auteurs est unanime à affirmer sa valeur.

— qu'elle représente une sécurité pour le médecin grâce à son action rapide et fidèle.

— que le premier point de toute ordonnance, devant un malade ayant de l'angor, doit être de prescrire la trinitrine.

A. — Les études expérimentales

1. — *Propriétés chimiques.*

Le trinitrate de glycérol, de formule :

$$\begin{array}{l} CH_2 - O - NO_2 \\ | \\ CH - O - NO_2 \\ | \\ CH_2 - O - NO_2 \end{array}$$

fut découvert en 1830 par Sobrero.

C'est un liquide :

— très instable (c'est un explosif) ;

— très altérable par oxydation à l'air (il « vieillit » vite) ;

— très peu soluble dans l'eau.

En thérapeutique — pour ces trois raisons — on utilise surtout la solution à 1 % dans l'alcool, protégée par un enrobage dur.

La trinitrine est rapidement détoxiquée par le foie : à activité égale, la voie duodénale nécessite une dose vingt fois plus élevée que la dose efficace par voie générale (qui évite le territoire porte) [72].

Sur le plan électrique, les études de Russek ont confirmé ce fait : une dose massive de trinitrine administrée par voie gastroduodénale n'améliore guère un tracé altéré par l'effort [76].

2. — *Propriétés pharmacodynamiques*

Elles s'exercent *simultanément* selon les trois modalités différentes propres aux nitrés :

— Vasodilatation coronarienne.

— Vasodilatation périphérique.

— Intervention probable sur le métabolisme myocardique.

Il est impossible, croyons-nous, de s'en tenir à une seule de ces modalités pour justifier — de façon satisfaisante — l'action spectaculaire de la nitroglycérine sur la crise. Chacune d'entre elles agit selon un mécanisme propre.

A) *La vasodilatation coronarienne provoquée par la nitroglycérine.*

1° *Son existence :*

Grâce à l'étude du débit coronarien — sur le cœur isolé ou chez l'animal entier, anesthésié ou non — la

coronarodilatation est amplement prouvée (Boyer et Green [9], Essex et Wegria [27], Katz et Lindner [45], etc...).

Charlier, cependant, estime que cette action coronarodilatatrice est fugace, inférieure à celle de la benzodiarone.

Sa fugacité expliquerait la discordance des résultats obtenus sur l'infarctus expérimental par divers auteurs [44, 50, 62].

2° *Son rôle :*

Ces constatations expérimentales appellent trois remarques :

— *Chez l'animal :*

L'augmentation du calibre des coronaires (effet spasmolytique direct) n'accroît leur débit que tant qu'une chute de pression périphérique — prompte à survenir dès que la dose de nitroglycérine augmente — ne vient pas désamorcer les coronaires en diminuant la pression aortique [12, 22].

— *Chez l'homme :*

A) L'action coronarodilatatrice est niée, chez les angineux, par Gorlin et coll. [35], pour qui l'effet curateur des nitrites dépendrait uniquement de l'action périphérique diminuant le travail cardiaque. La méthode de mesure — saturation du sang par le protoxyde d'azote — reste cependant d'interprétation délicate.

B) Par contre, Johnson et Sevelius [42], mesurant le débit coronaire à l'aide d'une albumine marquée à l'Iode 131, ont pu déterminer que le débit coronarien moyen des sujets testés passait — chez les coronaroclé-reux :

— de 3,4 % (en % du débit cardiaque total) au départ,

— à 7,2 %, 10 minutes après la prise sublinguale de 0,6 mg de nitroglycérine.

Il est à noter que l'activité coronarodilatatrice de la nitroglycérine a été légèrement plus marquée chez les coronariens que chez les sujets sains (7,2 % in fine chez les premiers, 6,8 % chez les seconds alors qu'ils partaient d'une valeur moyenne de 5,1 % du débit cardiaque total).

Ces résultats ont pu être reproduits dans les mêmes conditions expérimentales, par une équipe sud-américaine, avec des résultats identiques.

On peut, semble-t-il, les tenir pour acquis.

— *L'action coronarodilatatrice est-elle possible en crise?*

a) Johnson et Sevelius ont opéré chez des sujets au repos. Les modernes (Hackel et Eckenhoff [23, 37], pensent que l'anoxie est l'agent coronarodilatateur le plus puissant de tous, et que l'ischémie de la crise d'angor pourrait dilater les coronaires au maximum possible.

La vasodilatation coronarienne induite par la trinitrine semble incontestable ; il n'est pas sûr qu'elle s'ajoute à l'effet de l'anoxie et qu'elle intervienne dans le soulagement de la douleur.

b) Antagonisme nitroglycérine - adrénaline :

Les études anatomiques de Scherlis et Provenza [84, 85] ont découvert — chez le chien, puis chez l'homme — des *sphincters musculaires* dans la paroi des capillaires artériels intramyocardiques.

Ces sphincters coronariens :

— se contractent sous l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline ;

— se relâchent sous l'effet de la nitroglycérine.

Celle-ci se comporte donc comme un antagoniste des amines sympathicotoniques, susceptible de lever le spasme responsable de la douleur angineuse.

Il nous paraît donc impossible — à la lumière de ces travaux, de ceux de JOHNSON et SEVELIUS — de rejeter totalement le rôle — dans le soulagement de la crise d'angor — de l'action coronarodilatatrice. Invoquée de façon trop exclusive, pendant longtemps, il serait également inexact de la minimiser au profit de thèses récentes.

B) *L'action périphérique.*

On a longtemps considéré son rôle comme néfaste. On réhabilite son utilité dans les publications récentes.

1° *Ses effets :*

Plus encore que les autres dérivés nitrés, la nitroglycérine donne une vasodilatation capillaro-veineuse importante, entraînant :

— une diminution du débit veineux de retour ;
— une hypotension au niveau de l'artère pulmonaire ;
— une réduction importante du travail cardiaque.

(Mécanisme précisé par les travaux de BRACHFELD et GORLIN, RUSSEK, FREMONT, publiés de 1956 à 1961.)

2° *Sa régulation :*

C'est un mécanisme délicat :

Il implique que — malgré les modifications hémodynamiques en jeu — la baisse de tension systémique ne soit pas trop accusée ; faute de quoi, la diminution du flux coronarien et la tachycardie compensatrice,

accroîtraient encore les besoins en oxygène du myocarde et réduiraient à néant le gain métabolique espéré de la réduction du travail cardiaque (Charlier, *op. cit.*, p. 19).

Les travaux de Benchimol et coll. [6] permettent une approche mesurable de ce mode d'action.

A dose thérapeutique habituelle, la nitroglycérine entraîne :

— une baisse de 17 % de la TA. humérale.

— une diminution de 16 % de la résistance vasculaire périphérique.

Au total, pour un rythme cardiaque constant, et pour un débit sensiblement identique, ces auteurs constatent une diminution du travail cardiaque de 21,7 %.

3° *Son rôle :*

La conséquence de cette diminution de travail est immédiate :

Les conditions hémodynamiques du débit coronarien restant *constantes*, le débit coronarien demeurant inchangé — sinon augmenté — la quantité d'oxygène disponible par unité de travail cardiaque devient ainsi beaucoup plus élevée : la marge de sécurité disponible augmente d'un seul coup (Ganz [31 *bis*].

4° *Ses limites et ses dangers :*

Elles résident dans la possibilité — annoncée plus haut — d'un « dépassement » du moment où les mécanismes de l'homéostasie vasculaire maintiennent le niveau tensionnel à des valeurs efficaces.

Russek [77, 78] a consacré des travaux approfondis à cette action aggravante, « paradoxale » de la nitroglycérine.

L'excès du « pooling » veineux détermine :

— Stase splanchnique, saphène et fémorale.

— Diminution sévère du débit de retour avec effondrement tensionnel et affolement cardiaque.

— Electriquement : majoration importante des signes d'ischémie.

Ce syndrome peut s'exacerber jusqu'à la constitution d'un infarctus nitro-induit dont il existe des observations incontestables [78].

La prescription de la trinitrine n'est ni un geste anodin, ni une routine mécanique. Il est indispensable de tester la sensibilité du sujet, de rechercher la dose minima efficace, d'interdire des prises excessives en cas de douleurs rebelles, ce qui pose plutôt un problème de diagnostic : infarctus ?

C) *Propriétés métaboliques.*

1) La nitroglycérine ne modifie pas la consommation en oxygène au niveau du myocarde (seul Gorlin est d'un avis différent).

2) La nitroglycérine n'exerce aucune action antisérotonine proprement dite.

3) La nitroglycérine possède avec le potassium myocardique des corrélations dont « la signification demeure encore imprécise » (Charlier). Melville et Korol [60] ont montré sur le cœur perfusé que :

— une réduction du taux de K^+ dans le liquide perfusant diminue fortement l'activité coronarodilatatrice de la nitroglycérine et des nitrites ;

— la nitroglycérine (et les autres nitrites) en perfusion augmente nettement le taux du K^+ à l'intérieur du muscle cardiaque [60].

Conclusion des données expérimentales et pharmacologiques

Au terme de ce rappel, nous devons insister sur deux points :

1° Le mécanisme d'action de la nitroglycérine est loin d'être éclairci :

— son devenir et sa dégradation dans l'organisme sont mal connus ;

— le mécanisme de son action spasmolytique demeure ignoré ;

— son intervention dans le métabolisme cardiaque n'est que pressentie.

2° Par contre, la multiplicité de ses actions semble assurée :

— coronarodilatation ;

— antagonisme, au niveau des coronaires, vis-à-vis du spasme adrénalique ;

— baisse des résistances périphériques, diminution du travail cardiaque ;

— intervention dans le métabolisme du potassium au niveau de la cellule myocardique.

C'est cette pluralité qui fait l'originalité de la nitroglycérine vis-à-vis de tous les autres dérivés, appartenant à des séries chimiques différentes et qui ne possèdent pas l'intégralité de ses effets.

Elle ne prédomine pas de façon élective sur l'une ou l'autre des causes possibles de l'angor. Elle agit — par des mécanismes inconnus, mais de façon marquée — à tous les niveaux responsables.

Les résultats expérimentaux sont parfois contradictoires : nous devons reconnaître, avec Russek, que, au plan théorique pur, la nitroglycérine est loin d'être inoffensive.

B. — En clinique

Le commun dénominateur de ces mécanismes expérimentaux reste incontestablement l'action spectaculaire de la nitroglycérine sur la crise d'angor :

« Il serait vraisemblablement impossible de trouver dans la littérature un seul travail clinique qui ne soit pas en faveur de son efficacité » (Charlier).

Le soulagement remarquable du syndrome algique, la normalisation 8 fois sur 10 des altérations E.C.G. d'effort, nous démontrent que — *in vivo* — au niveau du myocarde, l'intégration des propriétés pharmacodynamiques s'effectue pratiquement toujours dans le sens le plus favorable.

C'est cela qui a fait résister la trinitrine à un siècle d'utilisation, de modes thérapeutiques, d'explications physiopathogéniques.

La diffusion de la nitroglycérine est très rapide. Elle provoque l'arrêt de la crise en 1 à 2 minutes en général.

L'effet du produit est fugace : il ne dépasse pratiquement pas 20 minutes.

Inconvénients et dangers :

La répétition des prises — nécessitées par la sévérité de l'angor et la faible durée de l'effet protecteur peut s'accompagner de réactions sévères ; l'effet brusque et intense de la nitroglycérine peut entraîner, par cumulation, une hypotension importante, aggravant l'angor, susceptible même de déclencher un infarctus : il faut prévenir le malade qu'une douleur résistant à deux dragées ne doit pas l'inciter à en prendre 3 de plus, mais bien plutôt à appeler son médecin traitant, à recourir à un avis qualifié.

Valeur de la nitroglycérine :

Elle est indubitable. Bien peu de malades ne sont pas sensibles à son action.

Parfois, après un long temps d'évolution, un malade devient résistant à la nitroglycérine ; cela demeure rare.

C'est plutôt l'insuffisance ventriculaire gauche qu'il faut redouter quand apparaissent des douleurs de decubitus dont la provocation à l'effort n'est pas évidente, qui sont mal calmées, après une longue période d'efficacité, par la nitroglycérine.

En définitive, par son efficacité, sa constance, sa fidélité, la trinitrine demeure le médicament de base de la crise d'angor, syndrome aigu de la maladie coronarienne.

C. — La nitroglycérine retard

1. — *Principe de la médication*

L'étude pharmacodynamique de la nitroglycérine nous enseigne que son activité par voie duodénale est médiocre : sa détoxication hépatique est très rapide.

Les études électrocardiographiques de Russek en apportent la preuve : même à dose massive, la nitroglycérine déglutie se révèle peu apte à normaliser un tracé altéré par l'épreuve d'effort, contrairement à sa remarquable efficacité par voie sub-linguale (*Circulation*, Aug. 55, p. 174).

Malgré cette concordance pharmacodynamique et clinique peu encourageante, une présentation dite retard de nitroglycérine a été mise à la disposition du médecin, sous forme de tablettes composées de granules à dissolution échelonnée dans le milieu intestinal.

2. — *Valeur de la nitroglycérine retard : opinion des auteurs*

Les premiers auteurs américains en 1956 (Mann [58], Huppert [40] aux U.S.A., Jablons [41] en Amérique Latine) ou ceux de langue allemande (Hueber [39], Kutschera et Perger [49]), un an plus tard, ont fait état de résultats favorables.

En France même, l'an dernier, des opinions laudatives ont été émises par plusieurs auteurs [8, 54, 61].

Pourtant, dès 1955, Russek [76] insistait sur « les résultats décevant obtenus » (ce sont les termes exacts qu'il emploie) : inefficacité totale par prise d'un seul comprimé ; lorsque la prise unitaire est de 2 à 4 comprimés (9,6 mg) résultats légers ou moyens chez 62 % des sujets testés, sans entraîner une seule fois la normalisation d'un tracé d'effort alors que la nitroglycérine sub-linguale y parvient dans 8/10 des cas.

Il est revenu sur ce résultat décevant à plusieurs reprises : en 1956 [78], en 1963 encore [82].

Riseman [72], en 1958, juge cette forme moins active que la classique présentation sub-linguale : il n'hésite pourtant pas à recourir à la dose très élevée de 20, voire 30 mg. Parry et Wells [68], en 1960, Pilkington et Purves [70], la même année, se sont tous quatre montrés sévères dans leurs appréciations sur cette médication : leurs articles parus dans le « British Médical Journal » laissent peu d'espoir d'obtenir avec une nitroglycérine déglutie, beaucoup plus de résultats qu'avec un placebo.

3. — *Indications actuelles*

Nous-même avons été surpris par les mentions élogieuses faites dans les publications françaises. Nous n'avons pas été sans obtenir quelques améliorations chez des malades peu atteints, mais nous n'avons absolument

pas retrouvé les succès répétés mentionnés par d'autres auteurs.

Notre opinon sur ce point rejoint pleinement celle des cliniciens américains et anglo-saxons : nous ne pensons pas qu'on doive attendre de cette voie thérapeutique les améliorations franches relatées par certains auteurs.

II. — LE NITRITE D'AMYLE

Son introduction dans l'angine de poitrine fut l'œuvre conjointe de Richardson et de Brunton, vers 1860. Ce dernier [11] élabora, à cette occasion, la première tentative d'explication physio-pathologique en même temps que la première description connue d'un effet anti-angineux.

Il pensa que le nitrite d'amyle pouvait agir par vaso-dilatation active ou action antispasmodique sur le réseau périphérique.

Pharmacodynamie

A l'époque encore toute récente où le mérite d'une action curatrice de l'angor était exclusivement attribuée à des propriétés coronarodilatatrices — que le nitrite d'amyle possède effectivement [29] — l'hypothèse de Brunton paraîssait révolue.

A la lumière des travaux de Gorlin, de Darby et Aldinger, de Benchimol (déjà cités), l'intuition première, toute clinique, de Brunton — l'importance de l'action périphérique des dérivés nitrés dans le soulagement de la crise — reprend à nouveau droit de cité.

De formule $CH_3 - CH\ (CH_3) - CH_2 - CH_2\ ONO_2$, le nitrite d'amyle est un liquide extrêmement volatil, très altérable, aisément absorbé par voie transpulmonaire. Il agit en quelques secondes avec une puissance inégalée.

En pratique, il n'est autre qu'une nitroglycérine encore plus rapide, encore plus puissante, mais encore plus brutale.

Céphalées violentes, congestion faciale, nausées ou vomissements, tachycardie et risque de syncope (outre la possibilté d'une methémoglobinémie non négligeable) ont fait abandonner en pratique courante l'emploi de ce produit peu maniable. Il convient de se montrer tout spécialement prudent chez le scléreux coronarien : le nitrite d'amyle faisant apparaître une fois sur deux des signes évidents d'ischémie électrique (travaux de Contro [17] probablement secondaires à la tachycardie et à l'hypotension qui signent un effet périphérique excessif.

Il semble toutefois que les douleurs de l'angor abdominal vrai cèdent mieux à cette substance qu'à la nitroglycérine.

III. — DERIVES DE L'ERYTHRITOL

D'action trop brève, nitroglycérine ou nitrite d'amyle ne sauraient représenter un traitement de fond de l'angor. Le problème s'est donc posé aux chercheurs d'étaler cette efficacité sur une durée plus prolongée : on pourrait alors passer à l'étape suivante, préventive de l'utilisation des nitrés dans l'angine de poitrine.

De très nombreux composés ont été isolés, expérimentés, voire utilisés en clinique. Nous retiendrons dans cette étude ceux qui correspondent à un usage quotidien, en pratique médicale courante : ceux dont le chaînon carboné s'apparente à celui de l'érythritol.

Nous éliminerons du cadre de ce travail le nitrite de soude.

Possédant à un degré excessif la propriété de vasodilatation capillaro-veineuse commune aux nitrites, il

« sidère » les réservoirs veineux régulateurs de la masse sanguine et provoque des collapsus tensionnels orthostatiques sévères (Goodman et Gilman [34]).

Son emploi comme traitement de l'angor s'est avéré, de ce fait, impossible. Son utilsation dans le traitement de l'hypertension artérielle est également considéré comme un non-sens pharmacodynamique et clinique (*ibid.*).

LE TETRANITRATE D'ERYTHRITYLE

Chef de file des dérivés tétranitrés, il ne semble pas avoir conquis droit de cité dans l'usage courant.

Actif uniquement par voie sub-linguale (Russek [82], Riseman [72]) ;

requérant — à activité égale — des doses cinquante fois plus élevées que celle de nitroglycérine : 15 mg [72] ;

responsable :

— de glossites au niveau de la voie d'administration ;

— de céphalées plus violentes et plus fréquentes qu'avec tout autre dérivé nitré ;

son intérêt pratique demeure limité.

LE PROPATYLNITRATE OU TRINITRATE DE TRIMETHYLOLPROPANE

Oram et Sowton [66, 67] le trouvent aussi actif sur la crise angineuse que la trinitrine.

Sandler [83] obtient des résultats analogues.

Tous trois lui dénient la moindre efficacité préventive ou étalée.

La voie sub-linguale est indispensable à son efficacité.

Nous même connaissons quelques malades sensibles à ce produit.

Mais nous devons dire qu'il ne nous a convaincu :

— ni par sa puissance, qui demeure moyenne ;

— ni par sa durée d'action qui reste très en deçà des limites annoncées.

LE TETRANITRATE DE PENTAERYTHRITOL

Le tétranitrate de Pentaérythritol est connu et employé depuis 20 ans. Sa diffusion est très grande dans les pays anglo-saxons.

Chez nous, avec la forme digestive de la nitroglycérine, il vient au premier rang des nitrites à effet prolongé.

1. — Propriétés fondamentales

Sa formule est très proche de celle de la nitroglycérine.

Il en diffère notablement par :

— une très grande stabilité ;

— une faible solubilité, un métabolisme hépatique plus lent [65] ;

— le maintient de son activité par voie duodénale (d'efficacité supérieure à la voie sub-linguale) ;

— un retard important à l'apparition de ses effets (Russek, Riseman, Aceto) ;

— une phase d'activité prolongée, ensuite ;

— une faible influence sur les constantes vasculaires périphériques ;

— une activité coranodilatatrice suffisamment prolongée pour exercer une influence favorable sur l'infarctus expérimental.

2. — Efficacité clinique

Nous ferons surtout référence au tétranitrate de Pentaérythritol dont nous avons une pratique plus grande et qui a été très étudié par divers auteurs.

A) *L'opinion des auteurs :*

Les cliniciens qui ont recours aux méthodes directes d'appréciation émettent des opinions favorables. A tout le moins ce corps permet un utile soulagement (Rosenberg et Michelson [74]).

Oram et Sowton [66, 67], Sandler [83], en Grande-Bretagne ou Cole [16], Dewar [21] aux U.S.A., utilisant des techniques de double-blind, n'estiment pas le Péritrate supérieur au placébo. Par la même méthode Roberts [73] le considère — au contraire — comme un agent préventif efficace.

B) *Les observations de clinique expérimentale :*

Les divergences que nous venons de mentionner entre des auteurs, appliquant des méthodes souvent identiques, nous ont incité à recourir aux originaux afin de peser les résultats mentionnés.

1° *Vaso-dilatation coronarienne chez l'homme :*

Johnson et Sevelius ont également testé l'efficacité du Péritrate (à l'aide d'une albumine « marquée »). Voici les résultats :

Après une dose unique de 20 mg de tétranitrate de pentaérythritol le débit coronarien de sujets malades (angor ou infarctus, à l'exclusion d'une insuffisance cardiaque) augmente comme suit :

— à t°. heure de la prise, il vaut 68 % de la normal (établie sur vingt sujets sains par la même méthode) ;

— à t° + 1 heure, il avoisine à la normale : 92 % ;

— il se maintient (100 % à la 2e heure) jusqu'à t° + 4 heures (96 % de la normale) ;

— il décroît ensuite en 1 à 2 heures.

Ces résultats ont également été confirmés par une équipe de chercheurs sud-américains.

2° *Amélioration de l'électrocardiogramme d'effort :*

Elle a été soulignée par tous les auteurs qui ont utilisé cette méthode et parmi eux Russek, à l'aide du test de Master.

a) *Les modalités de l'action :*

Le tétranitrate agit aussi puissamment sur les altérations d'effort que la nitroglycérine.

L'action du tétranitrate est longue à s'établir : 1 h à 1 h 30 (voir également Johnson et Sevelius ou Buckley, Kinard, Aceto [12]).

Cette action se prolonge environ 5 heures.

b) *Les impératifs pratiques :*

La voie digestive est *obligatoire* (action « faible et transitoire en per-lingual » dit Russek).

Vingt mg par prise représente la dose efficace moyenne. La dose de 10 mg (soit 1 seul comprimé) est inopérante sur la plupart des malades.

Il est essentiel d'absorber le péritrate à jeun : l'absorption en phase post-prandiale réduit à zéro l'efficacité du nitropenthrite.

c) *Les erreurs habituelles*, sources d'insuccès, sont, pour Russek :

— une posologie insuffisante ;

— une absorption en période digestive ;

— un schéma de prescription qui ne tient pas compte du moment exact où agissent les prises et laisse le sujet sans protection aux heures les plus vulnérables.

Dans les essais en double-blind de Oram et Sowton, Sandler, nous avons relevé :

— une grande proportion de malades placébo-sensibles qui auraient dû être éliminés par un contrôle plus sévère ;

— quant au pentanitrite, nous avons noté, dans le protocole de ces auteurs :

- une utilisation de la voie sub-linguale ;
- une posologie à 10 mg par prise ;
- une prescription rigide.

3. — Utilisation pratique

En pratique clinique le traitement est handicapé :

— par l'inefficacité du médicament s'il est absorbé en phase digestive

— et par la lenteur et le retard d'apparition de l'action protectrice (60 à 90 mn en général) qui dépasse les délais indiqués par certains (5 à 30 mn par exemple).

IV. — LE DINITRATE D'ISOSORBIDE

Dès avant la dernière guerre, une autre voie de synthèse et de structure était explorée par les chercheurs.

Ces travaux, remontant à vingt-cinq ans, recevaient leur première application clinique en 1947, avec GOLDBERG.

Nous allons donner les principaux résultats obtenus au cours d'une suite de recherches déjà longues bien que faisant figure relativement nouvelles.

Nous allons exposer successivement

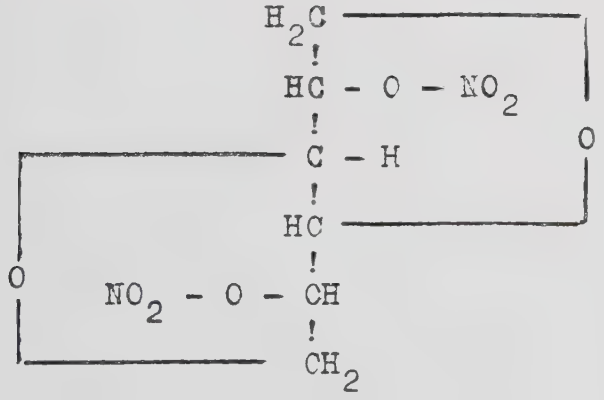
— l'étude expérimentale du dinitrate d'isosorbide,

— les essais cliniques antérieurs le concernant.

ETUDE EXPERIMENTALE DU DINITRATE D'ISOSORBIDE

FORMULE ET STRUCTURE DU DINITRATE D'ISOSORBIDE

Selon la nomenclature, le dinitrate d'isosorbide (dénomination commune) est le dinitrate-2,5 de dianhydrol,4,3,6 sorbitol, ou dinitrate de dihydroxy-2,5 diepoxy-1,4-3,6 hexane, auquel correspond la formule développée suivante :



Ce corps dérive du sorbitol (qui est l'alcool homologue du glucose) par :

— création de deux ponts epoxy ;

— estérification des deux fonctions alcool restées libres par l'acide nitrique.

Nous sommes donc en présence d'une structure cyclique, et nous pouvons d'emblée signaler cette première originalité du dinitrate d'isosorbide vis-à-vis des autres dérivés nitrés organiques utilisés en clinique :

Ces derniers possèdent tous, en effet, une structure linéaire, simple ou ramifiée, les fonctions alcool étant en totalité estérifiées par l'acide nitrique.

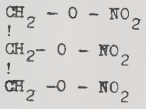
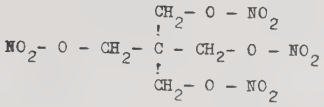
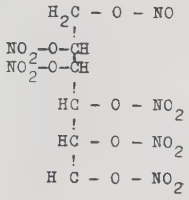
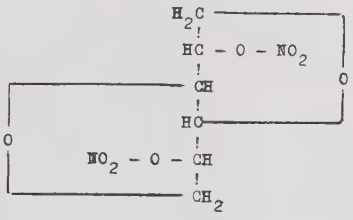
Krantz, aux Etats-Unis, a été le premier, en 1939, à étudier ce nouveau type de structure.

Le premier intérêt offert par la constitution de chaînons éthérés (à l'intérieur de la molécule des alkyl-nitrates dérivés de certains sucres) est de diminuer la puissance immédiate de l'effet dépresseur vasculaire au profit d'un étalement de la durée d'action (Charlier, *op. cit.*).

Cette originalité structurale se traduit également au niveau des diverses propriétés chimiques et pharmacodynamiques par un ensemble de résultats dont la cohérence semble conférer à ce produit un intérêt très net tant théorique que pratique (Berry, Carney, Lankford, réf. 7).

Structures et solubilité

Rapprochons en un même tableau la structure et la solubilité dans l'eau des principaux nitrés organiques que nous utilisons en thérapeutique :

Nom	Formule	Solubilité en µg/ml
Nitroglycérine		I250
Tétranitrate de Pentaerythrytol		I,5
Hexanitrate de Mannitol		4,5
Dinitrate d'Isosorbide		I089

Le degré de solubilité varie de façon considérable d'un corps à l'autre. Avec 1.089 µ g/ml le Dinitrate d'Isosorbide se révèle presque aussi soluble dans l'eau que la trinitrine ; sept cent fois plus soluble que le tétranitrate de pentaérythritol [20].

Ce fait n'est sûrement pas étranger à la rapidité d'action manifestée par ce produit en clinique.

Métabolisme « in vitro »

Le métabolisme des dérivés nitrés à effet prolongé a été étudié de façon comparative par la mise en incubation des diverses drogues sur des tranches de foie maintenues à 37° dans un bain de liquide physiologique.

Le titrage — à des intervalles de temps donnés — des ions nitrates et nitrites respectivement présents dans la solution permet d'évaluer la vitesse et le degré d'action tant des estérases que des autres processus de détoxication hépatique.

(Notons dès maintenant que la trop faible solubilité du trétranitrate de pentaérythritol n'a pas permis la mesure de son métabolisme.)

Le dinitrate d'isosorbide pénètre à l'intérieur des cellules hépatiques plus rapidement que les hexanitrates de mannitol ou de sorbitol, peu solubles.

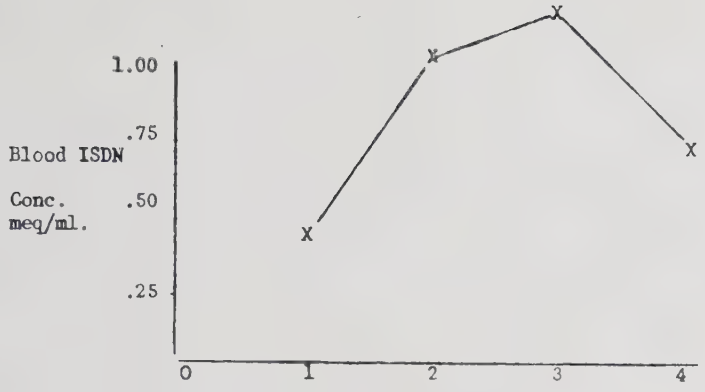
Par contre, ces hexaesters linéaires, au contact des fragments de tissu hépatique, libèrent rapidement des ions nitrates. Le dinitrate d'isosorbide, au contraire, est métabolisé plus lentement.

Cette résistance relative de la molécule de D N I vis-à-vis de l'action des estérases hépatiques se retrouve également vis-à-vis de l'hydrolyse *in vitro*.

En présence d'une solution de soude 0,1 N, l'hexanitrate de mannitol, l'hexanitrate de sorbitol, le tétranitrate de pentaérythritol sont rapidement hydrolysés.

Mis au contact d'une solution de soude 0,2 N — soit deux fois plus concentrée que la précédente — le dinitrate d'isosorbide ne s'hydrolyse que lentement.

Solubilité relative élevée, vitesse de pénétration cellulaire plus grande, stabilité et résistance de la molécule vis-à-vis des estérases ou des facteurs d'hydrolyse, autant de facteurs qui concourent - dans le cas du DNI — à une absorption rapide, à l'établissement de taux sanguins efficaces tant par voie orale (et portale) que sublinguale, et enfin au maintien plus durable de ces taux, comme en témoigne la courbe ci-dessous obtenue par Lankford [7].



(A maximum concentration of 1.60 mEq per ml mas obtained at the thind. hour)

Modalités du transport sérique

Sur ce point encore, le dinitrate d'isosorbide se situe très à part dans la famille des dérivés nitrés.

En un premier lieu parce que les recherches et dosages effectués sur le sang des sujets soumis à l'administration du D N I montrent que cette molécule est fixée sur la fraction lipidique du sérum (rôle des ponts époxy ?) (Travaux de Baeder, *Fed. Proc.*, 1961, *20*, 103).

En second lieu, ces mêmes analyses établissent que le dinitrate d'isosorbide ne libère pas d'ions nitrites dans le sang, et agirait donc sous forme de molécule entière.

Ceci va à l'encontre de l'opinion communément admise en pharmacodynamie : selon cette conception, les nitrates organiques utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine n'agiraient qu'après leur réduction en nitrites — essentiellement en fonction des ions nitrites libérés dans la circulation sanguine :

Dans le cas de la trinitrine, par exemple, cette dissociation en nitrates d'une part, en ions nitrites dits « actifs » d'autre part est évaluée à 50 % du nombre total des ions nitrates absorbés.

Outre l'intérêt théorique que soulève cette constatations à propos du problème — toujours en débat — du mode d'action des dérivés nitrés dans le traitement de l'angine de poitrine. ce fait a des conséquences pratiques immédiates : absence d'ions nitrites signifie également absence de risque méthémoglobinémique. Nous verrons ceci confirmé tant par les essais de toxicité chronique chez l'animal que par les essais cliniques, notamment ceux de Sherber et Gelb (*Circulation*, 1960, *22*, 809 [88-89]).

Etude de toxicité

Les études et recherches de toxicité, préalables indispensables de toute expérimentation pharmacodynamique. vont nous renseigner sur les risques éventuels d'utilisation.

I. — *Les expériences de toxicité aiguë* sont destinées à déterminer la dose de produit actif qui — ingérée en une seule fois — provoque la mort de la moitié des animaux testés : c'est la classique DL_{50}.

Dans le cas du dinitrate d'isosorbitol, la toxicité relativement faible du produit administré — c'est-à-dire principe actif + excipient — conduisant à utiliser des volumes importants de substance, les expérimentateurs ont dû isoler le principe actif à l'état pur avant de le faire ingérer, par tubage gastrique, aux animaux testés.

Dans ces conditions, la DL_{50} s'établit, pour le dinitrate d'isosorbide à :

— 1,86 g/kg chez la Souris ;

— 1,10 g/kg chez le Rat, ceci par voie digestive.

Les animaux survivants ont été suivis pendant une semaine, puis sacrifiés afin d'examiner leurs divers organes : aucune altération tissulaire n'a pu être observée, même chez les animaux ayant reçu les plus fortes doses.

II. — *Les expériences de toxicité chronique* ont un double but :

— La recherche des signes généraux d'intoxication non spécifique. La courbe de croissance pondérale du jeune rat représente le critère le plus sensible. On utilise à cette fin des lots homogènes, chaque groupe recevant pendant un temps donné, une dose déterminée de produit, l'effet retardateur sur la croissance étant apprécié par rapport à une série d'animaux témoins.

— L'examen, au terme de plusieurs semaines d'administration de la substance à l'étude, des divers organes et tissus des sujets ainsi traités, à la recherche des altérations macroscopiques et microscopiques éventuelles.

Il convient d'expérimenter sur des espèces différentes afin d'éliminer un manque de sensibilité dû aux particularités de structures ou de métabolismes propres à telle race animale.

Chez le Rat :

L'administration du dinitrate d'isosorbide a été poursuivie pendant 27 à 30 semaines. Chaque lot se composait de 12 rats mâles et de 12 rats femelles. Les doses étaient respectivement pour chaque série traitée de 25, 50 et 100 mg kg 24 h. La ration calorique étant — dose de D N I exceptée — la même pour tous les animaux, y compris les témoins.

— La croissance a évolué normalement chez les rats recevant 25 mg et 50 mg de dinitrate d'isosorbide par kilo et par jour.

— la courbe pondérale a marqué un léger infléchissement chez les rats mâles recevant 100 mg/kg 24 h. (A la même dose, le ralentissement n'a pas été significatif chez les rats femelles.)

Comme nous l'avions noté plus haut (paragraphe sur les modalités du transport sérique), l'hémogramme n'a pas été modifié.

Les examens histologiques pratiqués au terme des 27 semaines d'administration n'ont pas pu déceler des images d'altérations tissulaires, à l'exception de quelques foyers congestifs, d'allure réversible, au niveau des reins.

Chez le chien :

La durée d'administration s'est étalée sur 14 semaines.

La dose de dinitrate d'isosorbide était de :

— 10 mg/kg/24 h pour un lot ;

— 40 mg/kg/24 h pour l'autre lot (pendant 6 jours par semaine).

Tous les animaux ont survécu. Leur poids s'est maintenu, ou a augmenté — moins bien pour les animaux recevant 40 mg/kg que pour ceux qui n'en recevaient que 10 mg.

Les hémogrammes périodiques n'ont montré aucune modification de la formule sanguine.

La recherche de la méthémoglobinémie, pratiquée avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie a été négative.

Les éléments de la moëlle osseuse n'avaient été aucunement modifiés par le traitement (ceci confirme bien l'innocuité hématologique du dinitrate d'isosorbide).

Les études histologiques pratiquées sur les différents viscères n'ont pas décelé, soit des aspects de dégénérescence toxique, soit des images de néphrose, qu'on aurait pu imputer au dinitrate.

Au terme de cette étude de toxicité, nous pouvons porter au crédit du dinitrate d'isosorbide :

— une marge de sécurité importante entre la dose thérapeutique — qui se situe à 1/3 mg/kg/j chez l'adulte — et la dose toxique (de l'ordre de 1 g/kg chez l'animal) ;

— une absence générale d'effet toxique au niveau des tissus, singulièrement des tissus sanguins et hématopoiétique, ce qui, pour un produit qui est destiné à une administration au long cours, mérite d'être noté.

Action du dinitrate d'isosorbide sur les constantes vasculaires

La propriété pharmacodynamique essentielle de l'ion nitrate est un effet de dépression vasculaire traduit par une baisse de la pression artérielle systémique.

Il importe de savoir dans quelle exacte mesure cet ion nitrate, incorporé dans la molécule d'isosorbide possède cet effet. Cette connaissance présente un double intérêt :

— d'une part l'effet coronaro-dilatateur est en partie proportionnel à l'action générale du produit sur les fibres lisses des vaisseaux périphérique ;

— mais d'autre part, il ne convient pas qu'un produit destiné à l'usage ambulatoire chez des malades aux coronaires déjà mal irriguées, puisse provoquer des accidents d'hypotension orthostatique aux conséquences possibles désastreuses.

Plusieurs séries d'expériences ont permis de déterminer l'importance et le degré de l'action du D N I sur les constantes hémodynamiques.

Chez le chien :

a) Le dispositif expérimental :

— mise en route d'une anesthésie au penthotal ;

— mise en place d'une canule de perfusion veineuse :

- dans la veine fémorale d'un premier lot d'animaux,
- dans la veine splénique d'un second lot,

enregistrement en continu de la pression carotidienne et des mouvements respiratoires.

b) Les résultats :

En injectant par la canule de perfusion des doses de dinitrate d'isosorbide allant de 0,08 à 0,8 mg/kg, on a obtenu une chute lente de la pression sanguine. Elle est revenue à son niveau initial 3 à 5 minutes après l'injection.

Fait essentiel : les baisses de pression artérielle ont été — à dose administrée égale — identiques, que le produit ait été injecté dans la veine splénique ou dans la veine fémorale. Ceci est en opposition avec les résultats notés lors des perfusions de nitroglycérine [12].

Il est en effet nécessaire d'administrer par voie portale (veine splénique) une dose de trinitrine vingt fois supérieure à la dose nécessaire lors des perfusions fémorales, si l'on veut obtenir une baisse de presison identique dans les deux cas.

La traversée hépatique ne modifie donc en rien la puissance d'action du Risordan. Cette constatation expérimentale laisse présager d'une efficacité aussi bonne lors de l'administration orale de ce produit que par voie sub-linguale. C'est là une propriété rare dans la famille des dérivés nitrés organiques. Très peu d'entre eux sont susceptibles de franchir la barrière hépatique à des taux sanguisn compatibles avec une efficacité clinique manifeste. Le tétranitrate de pentaérythritol lui-même est extrêmement sensible aux divers degrés d'activité des lobules hépatiques. Le « recrutement » hépatique (1) postprandial lui est singulièrement néfaste (Russek, *G.P.* 1963, XXVIII, 2, 84).

Notons enfin que les constantes respiratoires du chien ne sont pas affectées par le produit.

(1) C'est-à-dire la mise en jeu d'une deuxième couronne de cellules périportales.

Chez le lapin :

Le dispositif expérimental est le même. L'anesthésique employé est l'uréthane (le lapin supportant mal le penthotal).

— Pour les doses de dinitrate d'isosorbide allant de 0,2 à 0,5 mg/kg, on enregistre une baisse de pression artérielle de 30 à 50 % en dessous du niveau initial. C'est effet s'est maintenu de 10 à 12 minutes.

— L'injection de doses plus élevées — 2,5 à 5 mg/kg — entraîne une chute de pression proportionnellement plus marquée.

— La dose de 10 mg/kg entraîne :

- un arrêt respiratoire ;
- un collapsus tensionnel irréversible.

Dans ces conditions (anesthésie à l'uréthane), la dose toxique représente de 10 à 40 fois la dose thérapeutique. L'adrénaline inverse la baisse tensionnelle provoquée par le dinitrate d'isosorbide. Par voie sub-linguale, le dinitrate d'isosorbide, aux doses de 0,5 et 1 mg/kg a entraîné une baisse de tension artérielle mesurable, de l'ordre de 20 %.

Le dinitrate d'isosorbide possède de façon très nette l'action vasodilatatrice caractéristique des nitrates sur la circulation systémique. Aux doses usuelles, cette action ne dépasse pas les normes expérimentales compatibles avec le maintien d'une tension artérielle acceptable en orthostatisme, et d'une irrigation coronarienne suffisante [12].

Action du D N I sur le cœur isolé

C'est la technique de Langerdorff qui a servi à cette série de mesures.

Principe de la méthode :

Une canule de verre — reliée à un réservoir de liquide nourricier (en l'occurence une solution de Tyrode) à 38° est introduite par une incision en biseau dans l'aorte d'un cœur fraîchement isolé, juste au-dessus des valvules sigmoïdes.

L'aorte est ligaturée : la pression du liquide de perfusion obturant les sigmoïdes, la solution de Tyrode est ainsi forcée de circuler dans le système coronaire. Elle fait issue par le sinus veineux coronaire :

— un dispositif enregistreur à cellule photoélectrique mesure le nombre de gouttes qui s'échappent des cavités veineuses donnant ainsi une mesure directe du débit coronaire ;

— les ventricules sont placés en fibrillation par un excitateur électrique afin de supprimer la composante extrinsèque de la résistance coronaire (la contraction des ventricules étrangle à chaque systole le réseau coronaire qui ne débite qu'en diastole).

Dans ces conditions expérimentales, la mesure du débit de la perfusion est directement proportionnelle au calibre des vaisseaux coronaires.

Cette méthode a été utilisée dans 123 essais, pratiqués sur 10 cœurs qui ont permis de préciser l'action du dinitrate d'isosorbide sur la circulation coronarienne.

Les concentrations de dinitrate dans la solution de tyrode ont varié de $7{,}5 \times 10^{-3}$ % à 12×10^{-3} %.

La dose de $7{,}5\%10^{-3}$ % représente la concentration-seuil à partir de laquelle le dinitrate entraîne un accroissement du débit coronaire de 30 à 40 %.

Cette augmentation constante du débit coronaire témoigne de l'action spécifique de vasodilatation que possède le D N I au niveau des coronaires. Importante et significative elle permet de classer ce produit parmi les coronaro-dilatateurs vrais (Buckley, Aceto, Kinnard [12]).

Dinitrate d'isosorbide et infarctus expérimental

Hedges [38] a pensé mettre à profit cette caractéristique en administrant ce produit à des sujets porteurs d'un infarctus lors des tout premiers jours de la constitution de la lésion (I D N in acute coronary occlusion, *Angiology*, 1961, 12, 264). Ceci dans l'intention de revasculariser la zone ischémiée. L'étude expérimentale préalable avait été réalisée sur le chien. L'essai clinique (31 survivants sur 32 sujets), avait paru favorable.

Seljeskay a entrepris de vérifier cette hypothèse clinique par l'étude systématique de l'infarctus expérimental chez le singe traité par le D N I (*J.A.M.A.*, 19 janvier 1963, p. 210). Il a choisi le babouin dont le système coronaire est superposable à celui de l'homme jusque par les cicatrices d'infarctus spontanés découvertes lors des interventions de ligatures des coronaires.

Ces ligatures ont porté, groupe par groupe, sur chacun des trois troncs coronaires principaux : pour chaque territoire, les animaux étaient répartis en deux groupes de dix sujets, le premier groupe ne recevant rien, le second recevant avant et après l'intervention une injection intraveineuse de dinitrate d'isosorbide.

Chez les trente animaux témoins, la mortalité définitive s'établissait à 45 % des sujets (au terme de quelques jours après l'intervention).

Chez les trente singes traités par le D N I intraveineux, une mortalité de 90 % a été constatée et ce, dès les 24 premières heures. Dans tous les cas, il y avait eu une fibrillation ventriculaire mortelle.

Il est à noter que les 10 % d'animaux qui avaient survécu au bout de 24 heures dans le groupe traité par le dinitrate d'isosorbide n'ont pas présenté d'accidents tardifs.

Il ressort de cette étude que le dinitrate d'isosorbide — dérivé nitré efficace — ne doit pas être administré dans la phase évolutive de l'infarctus du myocarde où l'effet de « sidération » vasculaire du produit l'emporte sur l'amélioration escomptée de l'irrigation myocardique.

En pratique, il importe de réserver l'emploi de ce produit dans tous les cas où, derrière le syndrome angineux, se dessine une reprise nécrosante de la maladie coronarienne.

Comme tous les nitrates actifs, le dinitrate d'isosorbide doit être la médication de la phase stabilisée, à distance de l'épisode thrombosant.

TRAVAUX CLINIQUES ANTERIEURS

Comment allait se comporter, face aux exigences et aux réalités de la clinique humaine, ce corps nitré dont les propriétés purement expérimentales semblaient réunir des qualités jusque-là dissociées : la puissance, apanage de la nitroglycérine ; l'action prolongée, à la manière des pentanitrés ?

A cette question il semble qu'une expérimentation clinique sérieuse, prolongée et déjà importante, permette d'apporter une réponse motivée : le dinitrate d'isosorbide paraît avoir franchi avec succès le passage de l'étude sur l'animal aux réalités complexes de la thérapeutique coronarienne.

Pour faciliter le rappel des nombreux travaux qui ont été consacrés à ce produit, nous présenterons les résultats obtenus par les auteurs (1) en groupant de façon volontairement abrégée, les données cliniques et les modalités du traitement.

Précisons bien que ces résultats ont été obtenus à l'aide :

— *soit de comprimés dosés à* 10 *mg* de dinitrate d'isosorbide, dans les premières études ;

— *soit de comprimés dosés à* 5 *mg*, forme plus récente, correspondant à la présentation française actuelle (obtenue par une trituration particulière destinée à permettre la désagrégation plus rapide, en vue de l'utilisation perlinguale).

(1) Tous ces auteurs sont répertoriés par ordre alphabétique dans notre bibliographie.

I. — Efficacité clinique

Tous les auteurs s'accordent pour souligner l'efficacité du dinitrate d'isosorbide : « Les résultats sont étonnamment concordants » (Charlier, op. cit., p. 90).

1) Sherber et Gelb, chez 119 malades, dont 108 rebelles au péritrate, font état de :

— 75 % de résultats excellents ;

— 20 % de bons résultats ;

— 4 cas d'intolérance ;

— 1 seul échec vrai ;

Et ceci, après trois ans parfois d'utilisation continue.

2) Shapiro : chez 51 malades — dont la maladie angineuse était particulièrement sévère, obtient :

— 17 résultats très favorables (disparition des crises, arrêt de la trinitrine) ;

— 22 résultats favorables (atténuation marquée de l'angor, consommation de trinitrine diminuée de plus de 50 %) ;

— 12 échecs. (Aucune amélioration substantielle.)

La durée des traitements a varié de 2 mois à 1 an chez la plupart. Au vu de la gravité des cas traités, Shapiro juge ces résultats très satisfaisants.

3) Berry, Carney et Lankford : testent en « double-blind » pendant 18 mois 24 malades en général rebelles à tous les traitements antérieurs.

Ils obtiennent avec le dinitrate :

— 87 % d'améliorations, bonnes ou excellentes.

Le Placébo n'a été efficace que chez 2 malades.

Ceci indique l'intérêt du produit testé et confirme la valeur des résultats purement cliniques obtenus chez des malades soigneusement triés.

4) Leslie : En 3 ans d'essais, chez 150 malades, obtient :

— 95 % de résultats substantiels, dont 75 % excellents.

5) Russek : Rapporte de 75 % à 100 % d'effets favorables selon la dose employée.

6) Smith : Expose de façon détaillée les résultats obtenus en pratique clinique quotidienne chez 46 malades choisis parmi 164 angineux et traités de 12 à 22 mois. Appréciés par une cotation sévère, les résultats furent bons chez tous. Smith insiste tout particulièrement sur le nombre des reprises d'activité professionnelle permises par cette médication.

Des résultats identiques sont obtenus par Josephs et Mancini chez 50 sujets ; par Frémont, au cours d'un essai contrôlé, chez 25 coronariens ; par Mac Kay, chez 30 angineux et Albert, chez 29 malades.

Le travail français de Perrin, paru dans *Lyon Médical* en juin 1963, fait état de 88 % de résultats favorables, après 2 ans d'une expérimentation clinique très soigneuse portant sur 42 malades.

II. — Modalités de traitement

1) Dans la majorité des cas, ces auteurs ont utilisé le dinitrate d'isosorbide à titre préventif. Ils ont eu recours le plus souvent à *l'ingestion* des comprimés (chez les anglo-saxons « oral-route »).

Par cette voie, ils ont prescrit des doses qui nous paraissent importantes. C'est une habitude commune à tous les anglo-saxons dans le maniement des dérivés nitrés.

Dose totale pro die :

— Russek va jusqu'à 120 mg ;

— De Graff ne dépasse pas 30 mg ;

— Shapiro prescrit jusqu'à 60 ou 80 mg, ainsi que Sherber et Gelb :

En moyenne toutefois, ils utilisent 20 mg, cependant que Berry recourt habituellement à une dose double.

Dose unitaire :

Ces doses sont réparties sur quatre prises quotidiennes. Nous voyons donc que la posologie unitaire varie entre 5 et 30 mg — en règle, 10 mg.

2) L'efficacité par voie sub-linguale, toujours à titre préventif, avait été remarquée par Leslie, Russek, Sherber et Gelb.

Mac Kay, chez 30 malades sur 60, l'emploie de pair avec la voie digestive.

Smith l'utilise exclusivement chez ses 46 malades.

Fait essentiel : dans cette médication préventive, les auteurs précités n'excluent pas la trinitrine de leur traitement. C'est au contraire le chiffre de sa consommation qui est retenu comme critère important d'activité.

Dans notre travail personnel, par contre, la trinitrine, ainsi que tout autre dérivé nitré, sera formellement exclue des thérapeutiques préalables.

3) L'utilisation en crise du dinitrate d'isosorbide a été relativement peu approfondie par les auteurs que nous avons lus. Sherber et Gelb font une première allusion à des résultats favorables dans cette indication.

Bunn et Chremos, les premiers, s'attachent à comparer la valeur en crise de la trinitrine et du D N I. Leur travail est essentiellement axé sur l'étude de l'E.C.G. d'effort chez 20 sujets.

La comparaison clinique, portant sur 45 malades, reste ébauchée.

Ils obtiennent des résultats très satisfaisants (sur lesquels nous reviendrons dans nos recherches personnelles) : Avantage immédiat à la nitroglycérine, protection totale par le D N I après une demi heure.

De ces études, se dégage :

— L'évidence d'une protection efficace, d'apparition rapide et de durée moyenne, lorsque le dinitrate d'isosorbide est dégluti (4 à 6 heures selon les auteurs).

— La possibilité d'un effet presque immédiat par voie sub-linguale (quelques secondes à quelques minutes) mais durant près de 2 heures.

— L'indication d'une puissance peut-être comparable à celle de la trinitrine.

Dans nos recherches personnelles, nous nous attacherons à l'étude de ces trois points.

III. — Tolérance

L'absence de toxicité générale est soulignée dans toutes les publications. Par contre, la survenue de *céphalées* importantes est soulignée à plusieurs reprises : Dans 20 % des cas, selon Russek ; chez 67 % des sujets, selon Leslie. Smith, malgré une posologie souple et nuancée, beaucoup plus proche de nos habitudes européennes, observe cependant cet inconvénient 1 fois sur 2.

Perrin en donne la meilleure étude parue à ce jour. Il estime que — avec les comprimés de 5 mg — les céphalées imposent l'interruption du traitement 1 fois sur 20 seulement.

Au travers de pourcentages différents, les auteurs s'accordent donc à reconnaître la regrettable fréquence

d'un inconvénient qui devient parfois un obstacle à la thérapeutique.

Comme tous les auteurs, nous avons observé cet effet parallèle de la médication commun, semble-t-il, à tous les dérivés nitrés puissants.

Nous en préciserons avec soin les caractères dans l'exposé des recherches cliniques personnelles qui va constituer la deuxième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

Après les études de pharmacodynamie dont il a été l'objet, et les travaux cliniques qui lui ont été consacrés aux Etats-Unis, l'utilisation thérapeutique du dinitrate d'isosorbide paraît largement justifiée, et nous croyons que cette médication mérite — tout au moins en France — d'être mieux connue.

Dans nos recherches personnelles, nous nous efforcerons de préciser les indications cliniques circonstanciées de la forme simple, ainsi que la valeur d'une forme nouvelle long-retard, encore au stade expérimental, et pour laquelle nous présentons les résultats tirés de vingt observations originales.

Nous nous attacherons, ce faisant, à l'étude comparative de l'une et l'autre forme avec les dérivés nitrés utilisés en clinique — en particulier la trinitrine — dans la thérapeutique de l'angor et de la maladie coronarienne.

I. — DINITRATE D'ISOSORBIDE SIMPLE

Le dinitrate d'isosorbide se présente pratiquement sous forme de comprimés roses, compacts, de petite dimension, dosés à 5 mg de produit actif. Une boîte distributrice de format discret les délivre un à un grâce à un bouton cranté (1).

Nous aurions pu présenter d'emblée les résultats cliniques obtenus avec ce produit chez 43 malades en exposant les modalités du traitement, les résultats et la tolérance.

Nous avons pensé qu'il était possible d'insérer ce plan dans les circonstances cliniques où nous avons recueilli nos résultats et précisé les indications du médicament : la crise d'angor et sa prévention.

Les conditions d'expérience

Choix des malades :

Les tests ont été réalisés dans un *Service Hospitalier* de malades chroniques dont certains ont pu être mis en traitement de longue durée, sous contrôle très régulier. Quelques-uns avaient une activité réduite, d'autres une activité satisfaisante ou relativement importante.

En Consultation Externe, pendant des délais variables, par conséquent dans des conditions de pratique médicale normale, beaucoup de sujets étant au travail.

(1) Les échantillons qui ont été utilisés pour notre étude clinique — Dinitrate d'Isosorbide simple ou retard — nous ont été aimablement communiqués par le Laboratoire THERAPLIX. En France, le Dinitrate d'Isosorbide simple est spécialisé sous le nom de RISORDAN.

Nous utiliserons indifféremment le terme dinitrate d'isosorbide ou son abréviation française D.N.I. (abréviation américaine : I.D.N.).

Nous nous sommes basés sur un total de 63 observations :

43 par le DNI simple (H. 25 ; F. 18).

20 par le DNI retard (H. 12 ; F. 8).

Notre attitude thérapeutique a été la suivante :

Si le malade prenait de la trinitrine, le dinitrate d'isosorbide a été utilisé en substitution à celle-ci.

Lorsque des traitements de fond étaient appliqués ces thérapeutiques ont été maintenues dans la quasi-totalité des cas, à l'exclusion de tout nitré. Nous avons parfois supprimé immédiatement un médicament mineur, d'intérêt médiocre, qui avait fait la preuve de son inefficacité.

Jamais aucune médication nouvelle n'a été associée au D N I. en particulier ni anticoagulants, ni sédatifs, etc...

Autant que possible, rien n'a été modifié dans l'activité et le régime, à moins que les circonstances ne l'aient exigé, ce qui a été exceptionnel.

Le maximum de précautions a été pris pour éviter un influencement psychologique.

Effet Placebo :

Nous n'avons pas eu l'occasion de tester vis-à-vis d'un Placebo ou en « double-blind », et nous le regrettons. Il faut dire que — dans le cas du D N I simple — la comparaison a déjà été faite aux U.S.A. par Berry, Carney et Lankford. La différence des résultats obtenus entre le placebo : 11 % d'améliorations et le D N I : 87 % d'améliorations, nous confirme dans notre opinion : d'une manière générale, en matière d'angor, et chez les angineux sévères, l'effet des nitrés est assez caractéristique pour ne pas avoir régulièrement besoin des techniques « double-blind ». Ceci implique sans doute une maladie angineuse suffisamment importante et fixée pour ne pas présenter d'améliorations ou de rémissions spontanées.

Dans nos observations, il s'agit pour plus des 2/3, de malades connus, suivis régulièrement par nous, réfractaires à l'effet purement psychologique d'une nouvelle pastille plus ou moins semblable à tant d'autres.

1° Les malades

Nombre :

Notre étude clinique repose sur l'analyse de 43 observations. Les malades — objets de ce travail — se répartissent de la façon suivante :

Sexe :

Hommes	25	soit 58 %
Femmes	18	soit 42 %

Age :

Entre 40 et 50 ans	7 cas	(2 femmes)
Entre 51 et 60 ans	13 cas	(3 femmes)
Entre 61 et 70 ans	18 cas	(9 femmes)
Plus de 70 ans	5 cas	(4 femmes)

Type de la maladie coronarienne

Dans tous les cas, l'origine coronarienne de l'angor était certaine — non seulement du fait des caractères cliniques (en effet, au plan fonctionnel, ces malades présentaient un angor généralement sévère), mais surtout des signes électriques : les altérations de l'E.C.G. étaient significatives dans 37 cas.

Cependant, dans un cas (obs. 25), le diagnostic d'angor a paru tout d'abord probable malgré la normalité du tracé électrique. Le D N I a été inefficace. Le diagnostic d'ailleurs, a dû être réformé par la suite. Malgré cela, nous conservons cette observation (versée au passif du médicament).

Ancienneté du syndrome angineux

— 0 à 6 mois	6	cas
— 6 mois à 1 an	9	»
— entre 1 an et 2 ans	10	»
— » 2 » 3 »	5	»
— » 3 » 4 »	2	»
— » 4 » 5 »	5	»
— plus de 5 ans (extrêmes : 7 et 15 ans ; moyenne 10 ans)	6	»
	43	»

Associations cliniques

— Hypertension artérielle : 22 fois.

— Atteintes valvulaires post-endocarditiques ou scléreuses : 5 fois.

— Insuffisance ventriculaire gauche : 2 fois.

— Artérite des membres inférieurs : 4 fois.

— Angors intriqués (2 arthroses cervicales, une hernie diaphragmatique) : 3 cas.

— Diabète : 2 fois ; obésité fréquente ; paludisme : 1 fois ; P.C.R. et corticothérapie importante : 1 cas.

Etude de l'électro-cardiogramme

40 tracés sur 43 présentaient des atypies manifestes.

Sur 37 d'entre eux on notait des anomalies dites coronariennes.

Parmi ces tracés, nous relevons :

1) Signes d'ischémie pure	*15*	*cas*
- Ischémie révélée à l'effort seulement (Two-Step - test de Master)	2	»
- Ischémie permanente	13	»

2) Signes d'ischémie-lésion ..... *14 cas*

- Révélée à l'effort seul ..... 1 »
- Constante ..... 13 »
  (Obs. 20 : ischémie-lésion discrète au repos, majorée + + à l'effort).

3) Séquelles d'infarctus ..... *8 cas*
D'autres altérations électriques venaient s'ajouter :

- Signes de surcharge ventriculaire gauche sur *6* tracés.
- Troubles du rythme dans ..... *5 cas*
  par fibrillation auriculaire ..... 3 »
  par extrasystolie ..... 2 »
  (dont l'un accompagné d'épisodes de tachycardie paroxystique).
- Blocs de branche ..... *3 cas*
- gauche (complets) ..... 2 »
- droit (incomplet) ..... 1 »

Traitements antérieurs

N'avaient jamais reçu de trinitrine : 10 malades.

Nous en rapprochons :

— 1 malade qui n'avait pris que 3 dragées de trinitrine en 3 ans d'évolution d'angor ;

— 1 malade — angineux depuis un an — qui avait arrêté la nitroglycérine depuis 8 mois, sans motif connu.

- Pas de traitement de fond ..... 13 cas
- Traitements légers ..... 8 »

21 cas au total de traitement insuffisant.

Il ressort de nos observations que, avant leur venue à la Consultation :

— Près de 1 angineux sur 3 ne prenait pas de trinitrine (30 % de nos cas).

— 1 angineux sur 2 ne suivait pas de traitement de fond, quelle que soit la gravité de son cas.

— 5 malades sur 43 n'avaient jamais reçu aucun traitement :

- ni trinitrine ;
- ni thérapeutique de fond.

2° Les résultats

Les résultats obtenus par le traitement varient selon l'action recherchée, selon les modalités d'administration et les circonstances : en crise — à titre de prévention immédiate — en essai de prévention de fond.

I. — Sur la crise d'angor

Chez 43 malades, l'efficacité du dinitrate d'isosorbide absorbé par voie perlinguale, s'établit — vis-à-vis de la crise déclarée — comme suit :

— efficacité nulle, 1 cas (2 %) : la douleur a persisté, inchangée ;

— efficacité imparfaite, 4 cas (9 %) : action nette mais insuffisante ;

— efficacité satisfaisante, 38 cas (89 %) : action radicale sur la crise.

Comparativement à la trinitrine :

Indiquons déjà que chez ces 43 malades, l'action du D N I paraît être du même ordre que celle de la trinitrine.

Délai d'action : Le délai du dinitrate d'isosorbide perlingual est un peu plus lent que celui de la nitroglycérine : 2 à 5 minutes en général ; limites extrêmes : 30

secondes à 15 minutes. Ceci tient en partie à la présentation du produit : pastilles compactes d'un mélange de lactose et de dinitrate qui libèrent plus lentement le composé actif alors que la trinitrine — solution alcoolique en dragées à noyau mou — diffuse d'emblée dans la cavité buccale : en partie à des raisons de structures.

Efficacité :

Cas d'efficacité nulle : 1 seul sujet. Les autres dérivés nitrés ont échoué de la même façon que le D N I. Le diagnostic a dû être réformé (obs. 25).

Cas d'efficacité imparfaite (4 sujets, 9 %) : l'action du dinitrate d'isosorbide a été estimée — par ces malades — nettement moins bonne que celle de la trinitrine : la crise n'ayant pas cédé de façon aussi nette et franche qu'avec la nitroglycérine (obs. 10 - 13 - 14 - 15).

Cas d'efficacité satisfaisante : La sédation a été totale. Cependant, plusieurs de ces malades estiment la trinitrine plus agréable d'emblée parce que plus rapide (obs. 8 - 41 notamment). Toutefois, le dinitrate d'isosorbide s'est avéré plus puissant dans les angors intriqués, ou sur les douleurs musculaires thoraco-brachiales, sourdes et tenaillantes qui accompagnent parfois la douleur angineuse (obs. 9 - 11 - 16 - 37 par exemple). Le dinitrate d'isosorbide s'est avéré très supérieur chez notre malade de l'observation 42 devenue insensible à la trinitrine.

Sur la crise donc, dinitrate d'isosorbide et nitroglycérine n'exercent pas des effets identiques, mais tous deux obtiennent des résultats de valeur comparable.

Posologie :

La prise unitaire a été fixée à un seul comprimé dosé à 5 mg de dinitrate. Nous avons recommandé à nos malades de placer le comprimé sous la langue et au

besoin d'aider au délitement en croquant légèrement la pastille. Comme avec la trinitrine, le nombre de prises quotidiennes est fonction de la répétition des crises. Aucun de nos malades n'a dû renouveler la prise de 1 comprimé du fait du caractère rebelle de la crise. Sur ce point également, le dinitrate d'isosorbide ne présente pas de différence avec la trinitrine.

Durée de l'action :

C'est ici que le dinitrate d'isosorbide fait preuve d'un intérêt particulier.

Dès ce stade — prise sub-linguale du comprimé de D N I en crise — nos malades ont noté une activité réductrice du produit sur le nombre des crises (obs. 6 - 7 - 11 - 23).

En effet, la protection s'étend sur une durée moyenne de 2 heures. Parfois même nous avons pu enregistrer une diminution de la sévérité du syndrome angineux (particulièrement marquée dans les observations 7 et 23), indiquant la possibilité d'une véritable action de fond sur la maladie angineuse. Cette dernière action relève cependant d'une autre voie d'administration du D N I et, mieux encore, de sa forme long retard.

Durée des traitements :

Elle s'est étendue parfois sur plusieurs semaines. En aucun cas, si le produit manifestait une nette efficacité, cette dernière ne s'est démentie.

En résumé, nous avons essayé et testé la valeur curative du dinitrate en le substituant à la nitroglycérine là où cette dernière trouvait jusqu'à présent un emploi exclusif : la crise d'angor.

L'intérêt de cette partie de notre travail est d'avoir contribué à montrer que cette substitution peut réussir chez la plupart des sujets. Nous sommes assurés dès lors

de pouvoir disposer en cas de besoin d'un équivalent actif de la trinitrine.

L'intérêt de cette « solution de rechange » sera envisagé avec l'étude des indications.

II. — A titre préventif

Dans ce cas, les malades ont ingéré les comprimés entiers : par cette voie, le produit (qui n'est pas détruit par le foie comme la trinitrine) est d'efficacité identique à celle de la voie perlinguale, mais son action moins rapide à apparaître, moins brutale dans ses effets, peut s'étaler davantage.

A) *En prévention immédiate :*

Chez 10 malades, nous avons utilisé ce mode d'administration pour prévenir la crise, lorsqu'ils devaient se trouver dans des conditions susceptibles de la déclancher.

Les résultats que nous avons enregistrés ici sont les plus constants de ceux que nous avons obtenus au cours de nos essais : chez tous ces malades, le D N I dégluti — efficace dès la quinzième minute — a permis d'éviter une crise prévisible. (Les obs. 9, 21, 26, 33, 39 sont particulièrement significatives).

Chez aucune d'entre eux cet effet ne s'est épuisé avec le temps et la durée du traitement.

Ces faits confirment les constatations faites par Bunn et Chremos, grâce à une technique originale : radioélectrocardiogramme d'effort, appliquée à vingt sujets lors d'une étude comparative entre la trinitrine et le D N I. L'avantage immédiat revient à la trinitrine (64 % de sujets protégés contre 58 % avec le D N I). A la trentième minute et après 1 heure, le dinitrate l'emporte nettement avec 100 % de sujets protégés cliniquement et électriquement, contre 70 %, puis 56 % avec la trinitrine.

Comme pour l'administration en crise, la posologie fut variable dans cette indication. Nos malades ont pris, selon les cas, de 1 à 4 comprimés par jour.

B) *En prévention systématique :*

L'ingestion des comprimés de dinitrate d'isosorbide ne diminue pas — nous l'avons dit — la puissance de l'effet protecteur. Mais la lenteur sédative de l'absorption intestinale étale la durée d'action propre à la molécule de dinitrate bien au-delà de 1 à 2 heures d'activité de la voie sub-linguale.

Nous avons utilisé — à notre tour — cette particularité pour obtenir — à l'aide de prises régulièrement réparties — le maintien d'une protection aussi continue que possible.

Nous avons testé l'efficacité de ce mode d'administration chez 19 malades dont l'angor fréquent ou facile nous a paru justifiable d'une tentative de réduction.

Nous avons obtenu deux sortes de réponses :

— *une protection très efficace* dans 12 cas (60 %), la sédation ayant été totale chez 5 malades, une amélioration de plus des trois quarts s'étant manifestée chez les 7 autres.

L'observation 42 est particulièrement significative. Notons également les cas 16, 15, 4, 22 ;

— *une réponse insuffisante* chez les 7 autres sujets (40 %) alors que le D N I avait exercé, à titre de la crise ou en prévention immédiate, un effet très favorable (obs. 19, 39). L'observation 30 révèle l'échec de cette indication.

L'efficacité est donc ici plus inconstante que dans les deux indications précédentes. Faut-il voir là, comme le suggère Russek, l'influence de mécanismes métaboliques différents selon les sujets ?

La posologie généralement employée a été de 3 comprimés pro die. C'est la dose moyenne la plus

efficace. Une de nos malades a réagi favorablement à deux prises par jour (obs. 33). Le plus souvent, nous n'avons pas obtenu davantage de succès avec 4 prises quotidiennes lorsque 3 comprimés se révélaient inefficaces.

L'action du produit se manifeste après 15 à 30 minutes. Il est donc exclu, en crise, de recourir à l'ingestion.

Elle dure en général 3 à 4 heures, pendant lesquelles elle offre une protection marquée (quoique de durée moyenne).

C'est en raison de son intensité que nous l'avons utilisée chez ces 20 malades pour des cures de 8 à 20 jours, parfois davantage (obs. 9 et 42 : plusieurs mois).

Les auteurs anglo-saxons ont, en grande majorité, testé la valeur — à titre préventif — du dinitrate ingéré. Ils ont obtenu d'excellents résultats qui ont fait dire à CHARLIER : « L'isordil paraît bien être la plus efficace des médications actuellement connues pour le traitement de l'insuffisance coronaire » (*op. cit.* p. 90).

Nous ne pensons pas cependant que le D N I simple soit destiné à un traitement prolongé (il vaut mieux le remplacer par la forme long retard).

Il nous a cependant permis, comme traitement d'attaque intense et relativement bref d'obtenir, dans des conditions difficiles, des résultats analogues à ceux que SHAPIRO estime des plus satisfaisants.

3° Tolérance

La valeur thérapeutique du dinitrate rencontre, en pratique courante, un obstacle qui tient à la fréquence d'un effet vaso-dilatateur parallèle portant sur la circulation céphalique.

1) La tolérance générale est bonne : aucune altération du bilan biologique (hémogramme, fonctions rénales, etc) n'a été observée. Sur le plan tensionnel, le

D N I provoque les mêmes effets que la trinitrine, c'est-à-dire, en général, un abaissement de la tension accompagné d'une tachycardie d'assez courte durée. Nous n'avons pas noté de modifications significatives des tracés.

2) Les céphalées :

Elles représentent le principal inconvénient : céphalées pulsatiles sévères, en général postérieures, apparaissent une demi-heure après la prise du comprimé, donc bien après la sédation de l'angor.

Présentes une fois sur deux, elles sont suffisamment sévères pour entraîner l'arrêt du traitement une fois sur sept.

Tranche d'âge nombre de malades sexe des malades	Céphalées âge et sexe	Observations
Hommes 5 Sujets de 40 à 50 ans : 7 malades Femmes 2	H. 2 cas/5 Céphalées 3 cas F. 1 cas/2	Céphalées : 1 fois sur 2. Légères dans tous les cas.
Hommes 10 Sujets de 50 à 60 ans : 13 malades Femmes 3	H. 9 cas/10 Céphalées 11 cas F. 2 cas/3	La quasi-totalité des sujets est affectée. Hommes : intolérables, 3 fois (obs. 23, 25, 38). Femmes : intolérables, 2 fois (obs. 37, 41).
Hommes 9 Sujets de 60 à 70 ans : 18 malades Femmes 9	H. 1 cas/9 Céphalées 4 cas F. 3 cas/9	Hommes : — une intolérance à la voie perlinguale (identique à celle observée avec T N G) : 63 ans (obs. 13). Femmes : — une intolérance totale (obs. 24) 60 ans.
Hommes 1 Sujets de plus de 70 ans 5 malades Femmes 4	H. 1 cas/1 Céphalées 2 cas F. 1 cas/4	Irès légères. Très bonne tolérance chez les sujets âgés.
Donc, 20 cas de céphalées : légères : 3 fois moyennes : 3 fois fortes ou violentes : 8 fois	Manifestation associées	Bouffées congestives : 7 fois Vertige : 1 fois Vide intellectuel : 1 fois Brûlures digestives : 1 cas

Ce tableau appelle quelques commentaires :

a) Les céphalées sont beaucoup plus marquées lors de l'absorption sub-linguale. Ceci représente un obstacle thérapeutique quand le dinitrate est prescrit à titre curatif. Ces céphalées sont calmées par l'aspirine (encore le meilleur palliatif). Mais celle-ci n'est pas d'absorption facile, dans la rue par exemple, alors que la pastille de D N I devra être sucée ou croquée sur l'heure.

Cependant comme la céphalée apparaît après un certain temps de latence, les malades peuvent — même en prise ambulatoire — recourir à elle en temps voulu.

b) Par contre, lorsque les comprimés sont pris à titre préventif (déglutis) :

— les céphalées sont plus rares et beaucoup moins fortes ;

— l'antalgique peut être absorbé sans difficulté au même moment.

L'obstacle de l'intolérance joue moins dans ce cas.

c) Dans notre série de malades, les femmes seraient moins sensibles que les hommes à cet inconvénient. Elles représentent plus de 40 % du total de nos cas ; cette constatation paraît donc valable.

d) Les cas d'intolérance les plus marqués sont tous situés — à une exception près (63 ans) — dans la tranche d'âge de 50 à 60 ans. C'est dans cette tranche d'âge que réside également le plus haut pourcentage de céphalées induites par le traitement (surtout chez les hommes).

e) L'absorption en phase digestive nous a paru favoriser la tolérance.

f) Les sujets céphalalgiques habituels — chose étonnante — ne sont pas particulièrement prédisposés aux céphalées avec le dinitrate d'isosorbide.

En pratique :

Sur le plan individuel : Il est bon de tester la sensibilité du malade « à froid » quand il ne devra pas faire preuve d'une « présence » particulière, lorsque l'apparition éventuelle des céphalées ne constitue pas un inconvénient particulier. (Elles ont duré 6 heures chez le sujet n° 25.)

Il peut être utile de tester l'effet selon que l'absorption est sublinguale ou gastrique.

De façon générale : il nous a été impossible de déterminer de manière absolue le rôle prédisposant de tel ou tel facteur précis, sinon que les céphalées paraissent plus fréquentes entre 50 et 60 ans avec une prédominance masculine. Contrairement à d'autres auteurs, un âge inférieur à 50 ans ne nous a pas paru prédisposer spécialement aux céphalées violentes.

Comparativement à la trinitrine :

Notre attention ayant été attirée sur ce point lors de l'analyse des effets du dinitrate d'isosorbide, nous avons demandé aux malades s'ils éprouvaient des céphalées lors des prises de trinitrine.

De fait, le plus grand nombre éprouve une sensation comparable à celle qui est due au D N I (parfois légèrement inférieure), mais ils ne s'en plaignent pas, considérant que c'est un inconvénient normal :

— l'intensité de la douleur angineuse, son caractère angoissant d'une part ; le soulagement obtenu de l'autre sont tels, que les malades ne tiennent pas compte des céphalées ou les acceptent.

En pratique, avec le D N I, elles ne sont pas tellement plus fréquentes ou plus désagréables. Si elles sont plus fortes avec le dinitrate d'isosorbide sublingual, il convient de revenir à la trinitrine. Mais elles ne

doivent pas faire craindre d'utiliser le D N I par la voie gastro-duodénale qui les atténue ou les supprime très souvent.

4° Les indications

Les résultats exposés dans les trois circonstances définies ci-dessus permettent de dégager les indications du médicament par rapport à ces mêmes circonstances.

1) Par rapport a la crise :

Trinitrine et D N I simple possèdent tous deux les mêmes indications et contre-indications générales : l'infarctus, le glaucome.

Dénominations et facteurs psychologiques : Face à l'angor, les particularités individuelles guideront notre choix entre ces deux dérivés. La trinitrine, dans l'esprit des malades, correspond bien à une thérapeutique de l'angor, c'est-à-dire dans leur pensée à une menace de mort subite. Ils sont désagréablement frappés par ce terme et l'ordonnance peut provoquer un choc psychologique.

Le D N I, peu connu, est très intéressant de ce chef ; on peut être appelé à donner la préférence à cette nouvelle forme nitrée car le nom dissimulé, n'évoque pas de diagnostic.

Nous ne pouvons que regretter, dans ces conditions, le prospectus publicitaire joint au conditionnement de vente publique, où le terme « Angor » est largement mentionné.

Indications du dinitrate d'isosorbide simple vis-à-vis de la trinitrine.

On utilisera le D N I lorsque :

— la T.N.G. est inefficace — c'est rare — mais nous rapportons une observation (obs. 42) où la trinitrine avait perdu son efficacité première ;

— la T.N.G. est impossible à administre :

- en raison de l'état de la denture ; certains malades ne peuvent pas croquer un enrobage dur ;
- pour des motifs de discrétion : certaines personnes préfèrent en public sucer une pastille que de *croquer* une dragée, lorsqu'elles sont « en représentation » : l'absorption est plus discrète, facilitée par le conditionnement (boîte distributrice).

2) En prévention immédiate :

A notre avis, le dinitrate d'isosorbide trouve ici une indication de tout premier plan.

Dégluti, le D N I fournit en effet une protection rapide, puissante, suffisamment étalée : 1 heure au minimum.

Nous tenons à insister sur le très grand intérêt que présente ce produit chez tous ceux qui doivent obligatoirement se mettre dans les conditions où la crise se manifeste de façon habituelle. Tout homme qui doit affronter un « public » : effort professoral, plaidoirie, conférence, conseil de cadres. Tout sujet qui doit revenir du lieu de son travail : c'est ce dernier effort, au terme de la journée de travail qui est souvent le plus mal toléré.

Dans ces circonstances particulières, nous pouvons conseiller aux malades de commencer à sucer le comprimé, puis de le déglutir : l'effet préventif est alors immédiat.

Vis-à-vis de la trinitrine également, c'est ici, bien mieux qu'en crise, que le dinitrate trouve une indication préférentielle : son action a le temps d'atteindre sa plénitude, nous l'avons vu.

Sa stabilité enfin permet de le conserver sans altération à portée de main.

Cependant il sera indispensable de tester les céphalées « à blanc » pour déterminer si nous pouvons le prescrire de façon courante.

Les meilleurs exemples en sont donnés par nos observations 9 et 42.

3) En prévention systématique :

Disons d'emblée qu'elle ne représente pas l'indication principale de la forme simple : en règle, pour une prévention à longue échéance, il vaut mieux passer, soit à des dérivés moins puissants, soit à la forme long-retard du dinitrate d'isosorbide lui-même.

Cependant, en traitement d'attaque d'un angor particulièrement sévère, tout spécialement lorsque s'associe une insuffisance ventriculaire gauche, la prévention par la forme simple du dinitrate trouve une indication de valeur.

Elle peut être limitée par les céphalées, plus fréquentes et plus fortes avec ce produit qu'avec les dérivés nitrés à effet étalé actuellement en service. Toutefois, rappelons que les céphalées sont beaucoup plus rares et, de toute façon, beaucoup moins fortes avec ce mode d'utilisation que par voie perlinguale.

4) Vis-a-vis des autres dérivés :
Etude comparative

1° *Nitroglycérine retard :* nous n'avons pas constaté les effets annoncés par d'autres auteurs, et notre opinion rejoint celle des Anglo-Saxons, de Charlier, etc. : ce produit présente un intérêt clinique modéré. Les propriétés pharmacologiques de la trinitrine, et son inactivation par le tractus gastro-intestinal, laissaient prévoir ce résultat.

2° *Pentaérythrites et similaires :* l'effet prolongé de ces produits est indiscutable. Mais il est d'intensité modérée car :

— il apparaît avec un retard important à dater de la prise ;

— il s'installe progressivement et reste faible durant la phase de constitution d'activité.

— D'un intérêt certain, dans un traitement d'entretien, les pentaérythrites ne modifient pas les conditions circulatoires de façon suffisamment nette et franche pour apporter un soulagement aussi intense que le D N I dont l'action, manifeste d'emblée, se maintient ensuite à un niveau supérieur.

Indications respectives

Les pentanitrates (et aussi la nitroglycérine retard) gardent donc leur place :

— soit dans les formes légères, atténuées, ou franchement améliorées ;

— soit dans les traitements à très longue haleine ;

— soit enfin chez les sujets intolérants aux dérivés nitrés plus puissants.

Le D N I, par contre, est à préférer dans les formes sévères, dans les angor tenaces, ou à provocation facile.

Dans la hiérarchie des moyens, il se place avant ces autres nitrés sans les éliminer ; il devient, au contraire, moins intéressant, dans les formes légères, car on doit toujours adapter la force thérapeutique à l'intensité de la maladie.

OBSERVATIONS

(D N I simple)

OBS. 1. — Homme, 52 ans, représentant (France entière), énorme activité.

Angor modéré depuis 1 an, intriqué avec des radiculalgies cervico-brachiales, aggravées depuis 1 mois sans modifier l'activité.

Jamais traité.

Examen : arthrose cervicale. T.A. : 14/9. Ex. cardiaque normal. E.C.G. : légère ischémie postérieure.

D N I perlingual : délai 30 secondes. Effet radical d'emblée, céphalées occipitales demi heure après, légères, brèves.

Suivi peu de temps.

OBS. 2. — Femme, 61 ans, retraitée, activité quasi nulle.

Angor coronarien chronique depuis 8 ans (moindre depuis 1 an, car l'activité est totalement réduite du fait même de l'angor) survenant au moindre effort, imposant un changement de domicile (rez-de-chaussée, en plaine).

Traitements classiques, sensibilité nette à la trinitrine.

Ex. : T.A. : 18/9. Cœur normal. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I perlingual : (se délite très vite chez elle) délai 20 secondes ; effet progressif en 4 à 8 minutes, important et constant.

Céphalées légères (que ne donne pas la trinitrine à 1 goutte) bouffées congestives.

OBS. 3. — Homme, 58 ans, aucune activité professionnelle (rapatrié), anxieux, sthénique.

Angor depuis 1 an, intense au début, diminué mais encore facile. Traitements divers mais légers (sensible à T.N.G., arrêtée depuis 8 mois sans motif connu).

Examen : cœur normal. T.A. : 15/10. E.C.G. non significatif (T. ischémique antéro-latéral très léger).

D N I perlingual : délai 15 minutes. Effet très net, prolongé 2 à 3 heures : un angor survenant alors reste très léger et n'impose pas la prise d'un comprimé supplémentaire.

Céphalée postérieure 1/2 heure après la prise, forte mais supportable.

OBS. 4. — Homme, 60 ans, comptable en invalidité (pour état dépressif), anxieux, hyposthénique, lithiase rénale.

Angor depuis 4 ans, sensible à la trinitrine. Traitements de fond divers.

D N I perlingual : délai 2 à 3 minutes, action nette ; dégluti : 3 par jour à titre préventif, action très favorable : suppression de l'angor d'effort en l'absence de tension psycho-affective intercurrente. Action constante après 65 comprimés.

Céphalées : les 4 premiers jours, au troisième comprimé, le soir. Disparaissent ensuite. Calmées par D. H. E. (sujet non migraineux).

OBS. 5. — Homme, 41 ans. Maçon, en arrêt de travail du fait de l'angor.

Angor depuis 4 ans, typique, d'effort, constrictif, irradié aux deux bras durant 1 à 3 heures. Guère traité. Amélioré un temps par aminophylline, sensible à la trinitrine (2 ou 3 dragées seulement) ; aggravé depuis 6 mois.

Ex. : léger souffle systolique apexien (antécédents R.A.A.). T.A. : 13/7. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale, discrète au repos, significative après effort (Two-step test de Master).

D N I perlingual : délai 1 minute. L'effet est atteint en 2 à 5 minutes.

Céphalées postérieures et bouffées vasomotrices comparables à celles que donne la trinitrine.

OBS. 6. — Homme 56 ans, activité normale.

Angor depuis 1 an, typique, d'effort ; léger et rare au début, progressivement croissant, apparaissant à des efforts variables. Sensible à la trinitrine associée à réserpine et aminophylline.

latérale. Urée : 0,50 g.

Examen : cœur normal. T.A. 15/9. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-

Ex. : cœur normal. T.A. : 17/10. E.C.G. : ischémie à l'effort seulement.

D N I perlingual : délai 1 minute ; effet excellent ; protège 2 ou 3 heures, sucé ou avalé. Action constante en 15 jours de traitement.

Céphalées : après demi heure, durant 10 minutes, postérieures, d'intensité moyenne mais supérieures aux céphalées frontales dues à la trinitrine.

OBS. 7. — homme, 65 ans, petit commerce.

En mai 1958, trauma affectif important et apparition d'un angor d'effort intense, très douloureux, très angoissant, à irradiation scapulaire.

Jamais de trinitrine, pas de traitement en fait.

Ex. : cœur normal. T.A. 17/9. E.C.G. : séquelles d'infarctus postérieur.

D N I perlingual : délai 30 à 60 secondes. Diminution progressive des crises. Premier jour : 3 crises, 3 comprimés. Les 5 jours suivants : 1 crise par jour. Ensuite, 1 crise chaque 2 ou 3 jours. Effet très net. Aucune intolérance.

OBS. 8. — Homme, 42 ans, directeur de recherches spatiales, activité normale.

Angor atypique chez un pléthorique ayant de grosses responsabilités, et se livrant à des efforts importants physiques, intellectuels, alimentaires. Angor depuis 1 an, accentué depuis 6 mois, dans le cadre d'une coronaro-sclérose familiale.

Sensible à la trinitrine, traitements divers et classiques.

Examen général : normal. T.A. : 13/8. E.C.G. : ischémie antérieure légère.

D N I perlingual : délai 2 minutes. Effet net et constant, un peu moins efficace que la nitroglycérine. Pas de céphalées, parfaite tolérance après 57 comprimés (taux d'urée, constantes hématologiques, non modifiés).

OBS. 9. — Homme, 57 ans, ecclésiastique, très grosse activité.

Angor depuis 1 an ; depuis 6 mois, devenu plus facile et plus douloureux, s'accompagnant d'une sensation de déchirement interne. Devenu enfin très facile les tout derniers temps.

Traitement : amélioré par nitropenthrite, et I M A O, mais devenu plus tenace, plus chronique, avec sensation de gêne durable. Reçoit régulièrement du tromexane. N'a jamais pris de trinitrine.

Examen : cœur normal. T.A. : 15/9. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I perlingual : début de l'action, 30 secondes sur la douleur angineuse pure ; 2 à 3 minutes sur la douleur musculaire pectoro-brachiale, qui disparaît en 5 minutes.

D N I sucé ou dégluti protège nettement : 3 à 4 heures si l'activité est moyenne, 2 heures si l'activité est forte. L'action préventive est moindre en fin d'après-midi (intervention d'un élément d'IVG).

Très bonne tolérance : après 100 comprimés le bilan hémato-rénal est normal.

OBS. 10. — Homme, 53 ans, en invalidité pour angor et H. A. rénale.

Angor depuis 5 ans, augmentant d'intensité. A l'heure actuelle, angor d'effort : fréquent, facile, intense.

Traitements : la trinitrine a donné d'excellents résultats. Hypotenseurs seulement en traitement de fond.

Examen : galop. T.A. : 27/13. E.C.G. : surcharge systolique ventriculaire gauche et ischémie primaire antérieure.

D N I perlingual : début d'action 2 minutes ; la douleur ne disparaît pas totalement : il est moins actif que la trinitrine.

D N I dégluti, préventif, à 4 comprimés par jour : l'angor persiste, moins intense, moins irradié.

Céphalée postérieure après 20 minutes (la trinitrine n'en donne pas).

Efficacité sur la crise moindre que celle de la trinitrine, très peu préventif.

OBS. 11. — Homme, 58 ans, serrurier, au travail.

En 1959, apparition, après un effort intense, d'une douleur, considérée comme d'origine arthrosique. Disparition pendant 3 ans. Depuis 3 mois, angor typique suivi d'une sensation de machure pectoro-brachiale.

Traitement : jamais de trinitrine. Prise de nitropenthrite.

Examen : insuffisance mitrale légère (R.A.A. à 20 ans). T.A. : 14/8. E.C.G. : ischémie-lésion modérée antéro-septale.

D N I perlingual : en 1 minute, disparition de la douleur angineuse, puis progressivement atténuation de la sensation de machure musculaire qui ne disparaît pas totalement.

Semble protégé 2 à 3 heures.

Céphalées demi heure après. Tolérance générale bonne.

Traitement de 12 comprimés : le malade n'a pas été revu.

OBS. 12. — Homme, 67 ans, retraité.

Angor depuis 4 ans, léger et rare au début, non soigné de ce fait. Il a augmenté progressivement jusqu'à la constitution d'un angor d'effort typique, moyen, depuis l'hiver 63. La trinitrine est efficace.

Examen : T.A. : 20/10. E.C.G. : extrasystoles auriculaires, ischémie latérale.

D N I perlingual : début 1 à 2 minutes. Effet net.

D N I dégluti à 3 par jour : protection nette. Tolérance excellente ; durée du traitement 15 jours.

OBS. 13. — Homme, 63 ans, cultivateur.

Angor depuis quelques mois, augmenté, devenu assez intense depuis 2 mois : angor d'effort typique, para-dyspnéique souvent. La douleur persiste au-delà de la dyspnée (qui reste légère) avant de céder au repos.

Traitement : trinitrine. Pas de traitements associés.

Examen : artério-sclérose. T.A. à 20/11. Athérome aortique. Souffle systolique de sclérose mitrale. E.C.G. : ischémie antérieure, hypertrophie ventriculaire gauche.

D N I perlingual : effet modéré sur la crise.

D N I dégluti, préventif : effet meilleur. Il réduit la fréquence et l'intensité des crises. A 3 comprimés par jour, la réduction est bonne mais incomplète.

Tolérance : Voie perlinguale : apparition de céphalées très intenses, de nausées, après une demi heure (comme avec la trinitrine qui ajoute une forte congestion du visage). Dégluti, les céphalées restent légères. Seule donc l'absorption perlinguale est gênée. La tolérance générale est parfaite.

OBS. 14. — Homme, 70 ans, fonctionnaire retraité.

Activité très importante, diminuée fortement depuis 6 mois, totalement arrêtée depuis 2 mois à cause de l'angor, malgré un dynamisme intellectuel marqué.

L'angor a début en 1961, léger, s'est accru en 1962, et très fortement depuis 2 mois : angor d'effort typique, intense, bloquant toute activité.

Ce malade sensible à la trinitrine, a reçu depuis 6 mois : digitaline, cardiotrophiques et divers coronaro-dilatateurs.

Examen : insuffisance cardiaque légère ; dyspnée et œdème subaigu. T.A. : 16/10. E.C.G. : fibrillation auriculaire, ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I perlingual : il agit dès avant le délitement total du comprimé. L'effet sur la crise très net, en 4 à 5 minutes, est parfois retardé ; il demeure inférieur à celui de la trinitrine.

Dégluti, en prévention, à 3 comprimés par jour, le D N I a un effet léger.

Tolérance : en perlingual, céphalées et bouffées congestives après 25 à 30 minutes.

OBS. 15. — Homme, 57 ans, chef de service bancaire. Rapatrié, situation psychologique difficile.

Angor datant de 1960, majoré en octobre 62, devenu intense en 1963. Angor d'effort et angor nocturne, particulièrement angoissant, s'accompagnant d'une blockpnée d'effort et d'une oppression thoracique subcontinue, survenant à raison de 7 à 8 crises, particulièrement intenses, le jour, et d'épisodes de dyspnée nocturne.

Traitement : toni-cardiaques, aminophylline de façon suivie, trinitrine.

Examen : galop pré-systolique retardé. T.A. : 18/11. E.C.G. : ischémie-lésion sous-épicardique antéro-latérale (depuis 1960) et surcharge systolique gauche récente.

D N I perlingual : action nette après 10 minutes, moins bonne que celle de la trinitrine. Dégluti à 4 par jour : les crises deviennent plus rares. 1 à 3 par jour, beaucoup plus légères, très atténuées. Le malade n'a plus de blockpnée, et n'éprouve pas, dès le deuxième jour du traitement systématique, le besoin de sucer une pastille de D N I en cas de crise.

Tolérance : céphalées violentes, surtout occipitales, 15 à 20 minutes après le comprimé perlingual, 60 minutes après le comprimé dégluti (surtout si celui-ci n'est pas absorbé avant le repas). Il tolère beaucoup mieux la trinitrine : céphalées frontales légères. Il ne pourrait pas prendre le D N I s'il travaillait.

OBS. 16. — Homme, 63 ans, retraité, extrêmement dynamique.

Angor depuis 2 ans, d'effort, avec accompagnement d'oppression et de striction laryngée, ainsi que d'une douleur musculaire modérée, surtout brachiale.

Sensible à la trinitrine, mais n'a été que modérément traité (pentanitrés à dose moyenne).

Examen : cœur normal. T.A. : 14/8. E.C.G. : signes indirects d'ischémie postéro-septale avec suspicion de thrombose focale, septale postérieure.

D N I perlingual : effet rapide, en 30 secondes sur la douleur angineuse, en 3 à 4 minutes sur l'oppression et la striction laryngée. Préventif, effet excellent à 3 comprimés par jour.

Tolérance très bonne, bilan rénal normal après 20 jours de traitement.

OBS. 17. — Femme, 46 ans, commerçante, activité importante.

Angor depuis 2 ans — chez une obèse castrée à 22 ans — guère soigné, aggravé par un état grippal sévère survenu quelques semaines auparavant. Tableau d'angor d'effort classique.

Examen général normal. T.A. : 13/7. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I perlingual : début 1 à 2 minutes. Effet très bon, identique à celui de la trinitrine. Céphalées frontales légèrement plus fortes qu'avec T N G.

OBS. 18. — Femme, 63 ans, professeur.

Angor depuis 6 mois sans crise initiale caractérisée. Angor d'effort typique plus tenace et compressif qu'intense, survenant surtout après les émotions.

Jamais traité (par absence de consultation médicale).

Examen général normal. Sclérose aortique. T.A. : 15/9. E.C.G. : séquelles d'infarctus postérieur.

D N I perlingual : début en 30 secondes à une minute, disparition de la douleur en 3 à 5 minutes.

Tolérance très bonne ,fonctionnelle ou générale.

OBS. 19. — Femme, 60 ans, retraitée.

Asthme endocrinien à la puberté, amélioré, mais persistant, depuis la ménopause. Bronchite chronique, pléthore.

Angor chronique depuis 13 ans, d'emblée très important, devenu plus facile avec les années. A l'heure actuelle, angor d'effort typique avec striction laryngée et angoisse particulièrement importantes, interdisant toute activité.

Traitements divers et classiques. Sensible à la trinitrine.

Examen cardiaque normal. T.A. : 13/7. E.C.G. : ischémie sous-épicardique antéro-latérale.

D N I perlingual : début de l'action dès avant la fin du délitement, immédiate et totale d'emblée.

D N I dégluti, à titre préventif : soit à raison de 1 comprimé avant l'effort (escalier de 2 étages et demi) : absence de douleur angineuse. Soit à raison de 3 comprimés par jour en prévention systématique :

Première quinzaine : nette réduction des prises sublinguales curatives.

Les crises reviennent ensuite, imposant la prise sub-linguale de 4 à 5 comprimés par jour.

Après 1 mois, la malade revient à l'absorption en crise, ou juste avant l'effort, qui gardent toute leur efficacité.

Tolérance : légères bouffées de chaleur très supportables comme avec la trinitrine. Tolérance générale parfaite.

OBS. 20. — Homme, 43 ans, cuisinier, pléthore, éthyl moyen.

Angor atypique très mal décrit, depuis 3 semaines, à type de pesanteurs durables après l'effort.

Jamais traité.

Examen banal. T.A. : 14/9. E.C.G. : significatif après test Master seulement : ischémie-lésion antéro-latérale, signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

D N I perlingual : agit en 4 à 5 minutes, effet net.

Céphalées frontales modérées.

OBS. 21. — Femme, 72 ans, retraitée, activité nulle.

Femme grande et forte. Déclare avoir présenté un hypertension artérielle marquée. Cardio-sclérose nette. Episode d'insuffisance cardiaque congestive grave en 1960, améliorée, mais O.A.P. en décembre 1962.

Traitement : nitropenthrite et tonicardiaques qui ont amélioré un temps l'I.V.G. chronique.

A l'heure actuelle, elle souffre d'une oppression d'effort intriquée avec une dyspnée œdémateuse légère. Depuis 3 semaines, 50 mètres de marche normale suffisent à déclencher l'oppression angineuse.

Examen : souffle systolique de sclérose mitro-sigmoïdienne. T.A. : 16/10. Léger œdème des M.I. E.C.G. : surcharge systolique V.G. associée à une ischémie-lésion primaire antérieure.

En outre, elle souffre d'une dyspnée nocturne, presque chaque nuit. Et même d'un angor de décubitus avec tendance assez fréquente à l'œdème subaigu.

D N I perlingual : début d'action 30 secondes à 1 minute. Effet net sur les crises d'effort ou de décubitus.

A titre préventif : effet net si le comprimé est absorbé avant la marche ; mais la prise systématique de 3 comprimés par jour et d'effet nul (échec également du nitropenthrite).

OBS. 22. — Femme, 69 ans, en invalidité.

Halsteadt pour néo du sein en juillet 1961. Métastases lombaires. Sclérose coronaro-myocardique. Athérome aortique.

Angor net depuis 6 mois, à type d'oppression et d'angoisse, mais peu douloureux, majoré depuis 1 mois.

Sensible à la trinitrine ; traitée par digitale et anabolisants (efficace sur les douleurs métastatiques).

E.C.G. : ischémie lésion sous-épicardique antéro-latérale. Fibrillation auriculaire.

D N I perlingual : en 20 à 30 secondes, effet très net.

D N I préventif : 3 cpr/jour amènent une nette réduction des crises.

Tolérance : en perlingual, bouffées congestives très intenses, en 3 ou 4 minutes, beaucoup plus gênantes qu'avec la trinitrine.

Dégluti : tolérance bien meilleure, bonne prévention.

Tolérance générale très bonne.

OBS. 23. — Homme, 55 ans, rapatrié sans travail ; anxieux ; dyspeptique chronique ; très sénilisé pour son âge.

Angor d'effort nettement caractérisé depuis 2 mois, jamais traité.

Examen général normal. T.A. : 14/9. E.C.G. : ischémie antéro-latérale légère.

D N I perlingual : début en 3 à 5 minutes. Effet sur la crise net. Après avoir sucé 4 comprimés, impression de moindre fréquence et surtout de moindre intensité des crises.

La médication n'a pu être continuée : 30 minutes après la prise perlinguale, l'angor ayant totalement cédé, apparition de bouffées congestives et de céphalées atroces pendant 3 à 4 heures, motivant l'arrêt du traitement.

OBS. 24. — Femme, 60 ans, religieuse infirmière.

Pléthorique ayant subi l'amputation d'une cuisse après écrasement du membre, ce qui facilite l'angor.

Angor depuis 6 à 7 ans, n'empêchant pas une vie active conservée malgré l'infirmité. H.A. ancienne.

En octobre 1962, infarctus postérieur. Amélioration importante, mais la reprise de la marche n'est pas réalisée (l'alitement consécutif à l'infarctus a fait perdre l'adaptation à l'appareil de prothèse). L'utilisation d'un fauteuil roulant entraîne l'apparition fréquente d'un angor très facile.

Sujet insuffisamment traité depuis toujours.

T.A. : 16/9. E.C.G. : séquelles d'infarctus postérieur limité, et ischémie antéro-apexienne.

D N I perlingual : action rapide, en 2 minutes, très nette.

Cette malade n'a plus voulu reprendre la médication, qui entraîne bouffées de chaleur et céphalées pulsatiles violentes, comparables à celles que donne la trinitrine à 1 goutte, mais beaucoup plus intenses. Pour la même raison, elle ne croque la trinitrine qu'exceptionnellement, en cas de crise particulièrement rebelle.

OBS. 25. — Homme, 54 ans, entrepreneur, grosse activité, soucis personnels importants.

Diagnostic d'angor dubitatif : sensation de griffe et de serrement latéro-thoraciques gauches, sans oppression ni angoisse, sans cause provocative apparente, chez un grand nerveux, anxieux, dyspeptique.

L'examen cardiaque est normal ; l'E.C.G. de repos ou après effort, normal.

En crise, un seul comprimé est d'activité nulle, mais entraîne pendant 6 heures des céphalées violentes. Le malade prend alors 4 à 6 comprimés de nitropenthrite par jour. L'effet est également nul. Il s'agit probablement d'une erreur d'indication : c'est plutôt une douleur rhumatismale, un syndrome de Tietze (nous retrouvons une douleur à la pression de la 2^{e} articulation chondro-costale gauche, légèrement tuméfiée).

OBS. 26. — Femme, 75 ans, retraitée.

Angor d'effort chez une diabétique (équilibrée aux sulfamides hypoglycémiants) pléthorique, artéritique. Depuis quelques mois cet angor d'effort interdit la montée d'un étage, apparaît facilement aux émotions, mais pas à la marche qui est stoppée — après 200 mètres — par l'artérite.

Sensible à la trinitrine.

Examen : H.A. à 21/9. E.C.G. : ischémie antéro-latérale.

D N I perlingual : en 2 minutes protège de façon nette et rapide. A titre préventif et avant l'effort, protège nettement.

Céphalée frontale, légère, plus forte cependant qu'avec la trinitrine.

OBS. 27. — Femme, 68 ans. Polyarthrite rhumatismale ancienne, particulièrement marquée, facteur d'ankylose paralysante, évoluant sur le mode subaigu et nécessitant le recours à l'hydrocortisone locale ainsi qu'à une corticothérapie générale, inévitable.

Depuis 8 mois, angor constrictif, traité de façon classique. Sensible à la trinitrine.

T.A. : 12/8. E.C.G. : non significatif.

D N I perlingual : agit en 5 à 8 minutes de façon très nette, la lenteur de délitement du comprimé (15 et 20 minutes) induisant une action progressive. L'effet reste constant.

Absence de céphalée.

OBS. 28. — Femme, 61 ans, invalide du fait de cœnestopathies digestives.

C'est une obèse très anormalement involuée pour l'âge. Elle a constitué un infarctus antéro-septal qui s'est aggravé en 3 crises, séparées de 1 à 2 ans, laissant persister un décalage permanent de S.T. dans les précordiales antérieures.

L'angor évolue depuis 7 ans semble-t-il, angor d'effort à l'heure actuelle, parfois de décubitus.

Sensible à la trinitrine, régulièrement traitée. T.A. : 18/8.

D N I perlingual : délai d'action : 1 à 2 minutes, effet net et rapide, très bien toléré.

D N I préventif : effet favorable mais insuffisant. Absence de céphalées.

Tolérance générale parfaite après 30 jours de traitement.

OBS. 29. — Femme, 80 ans, totalement invalide du fait d'une artérite des M.I., d'une H.A. ancienne, d'une énorme hernie hiatale. Infarctus antérieur en 1956. Depuis 2 ans, angor non accentué, avec crises parfois typiques, parfois intriquées avec les troubles digestifs. Traitements très réguliers et suivis.

A l'heure actuelle le bilan montre : athérome. T.A. : 19/10. E.C.G. : séquelles d'infarctus antéro-latéral important. Surcharge systolique gauche.

D N I sub-lingual : agit en 2 à 3 minutes, nettement sur la crise angineuse vraie, plus lentement s'il y a une intrication digestive. En traitement de fond, à 3 par jour, l'action est favorable ; la malade doit cependant sucer quelques comprimés.

Tolérance rénale et sanguine excellentes.

OBS. 30. — Homme, 63 ans, parqueteur.

Angor d'effort typique depuis 1 mois qui s'irradie vers l'hypochondre droit et s'étend encore si le malade poursuit son effort. Le sujet, jamais traité, continue à travailler.

Examen : T.A. : 18/10. E.C.G. : bloc partiel droit, thrombose postérieure légère.

D N I perlingual : effet très net en 10 minutes.

D N I dégluti, aucun effet protecteur à 4 comprimés par jour chez un sujet qui n'a pas voulu arrêter son travail.

Excellente tolérance.

OBS. 31. — Homme, 65 ans, retraité, pléthore légère, angor d'effort typique mais assez rare depuis 1 mois. Non traité.

Examen : insuffisance mitrale (R.A.A. à 52 ans). T.A. : 15/9. E.C.G. : bloc complet gauche et atypies primaires par insuffisance coronarienne antéro-septale.

D N I perlingual : début rapide, 1 à 2 minutes ; effet très net. Très bien toléré.

OBS. 32. — Femme, 69 ans, activités ménagères.

Castrée à 32 ans ; pléthorique. Angor depuis 1 an, accentué depuis 2 mois.

Angor d'effort intense avec oppression constrictive très marquée et une irradiation très large de la douleur.

Sensible à la trinitrine. Bien traitée.

Examen : sclérose mitro-sigmoïdienne. T.A. : 19/10. E.C.G. : syndrome ischémie-lésion importante, antéro-latérale.

D N I perlingual : début 2 minutes, effet excellent.

D N I dégluti : effet imparfait à 3 comprimés par jour. La malade doit ainsi sucer 2 comprimés de dinitrate en plus des comprimés déglutis qui atténuent seulement l'angor.

Céphalées postérieures demi heure après l'absorption du D N I (identiques à celles dues à la trinitrine).

OBS. 33. — Femme, 48 ans, marchande des quatre saisons, pléthorique.

Angor d'effort net et typique.

T A. : 17/10. E.C.G. : non significatif.

D N I perlingual : début en 3 à 4 minutes, effet total en 6 à 10 minutes, net.

D N I préventif : 1 à 2 comprimés par jour — dès la sensation des prémices de la précordialgie — ont un très bon effet.

En prévention systématique à 2 par jour, l'effet est certain : nette réduction des crises.

Bonne tolérance générale.

OBS. 34. — Homme, 49 ans, employé de bureau, pléthorique.

Angor classique depuis 6 mois environ, d'intensité moyenne.

Se soigne très irrégulièrement.

T.A. : 15/9. E.C.G. : ischémie antéro-latérale.

D N I perlingual : début 1 minute. Effet excellent.

Tolérance très bonne.

OBS. 35. — Homme, 66 ans, cultivateur.

Travail arrêté depuis 2 mois par suite de l'aggravation d'un angor qui évolue depuis 1 an (son début a fait suite à une syncope).

Jamais traité.

Examen : T.A. : 17/9. Athérome aortique. E.C.G. : fibrillation auriculaire depuis 1 mois semble-t-il, ischémie-lésion antérieure avec large dénivellation de S.T.

D N I perlingual : début de l'action 30 secondes à 1 minute, effet net. Nous l'avons examiné en crise d'angor (durant depuis 20 minutes) : l'effet du D N I a été très net en 30 secondes et a amené une sédation totale en 4 minutes.

Tolérance générale très bonne, parfois léger vertige 20 ou 30 minutes après la prise.

OBS. 36. — Femme, 52 ans, activités ménagères. Passé colonial : antécédents de paludisme, guéri, mais persistance d'une filariose de Bancroft. Pléthore congestive, H.A. depuis 10 ans, stabilisée depuis 5 ans semble-t-il, à 18/11.

Angor depuis 10 à 12 ans, sans atypies significatives. Après diverses phases d'amélioration, il s'aggrave depuis 6 à 8 mois.

Trinitrine efficace en 10 minutes environ. Autres traitements de fond assez nettement poursuivis.

Examen : E.C.G. : H.V.G. et ischémie apexienne nette après Two Step-test de Master.

D N I perlingual : début de l'action, en 2 à 4 minutes dit la malade. Mais au cours d'une crise sous examen, action nette, mais plus lente.

Tolérance très bonne : amertume de goût que la malade ne trouve pas trop désagréable.

OBS. 37. — Femme, 56 ans ; professeur.

Angor — intriqué avec une arthrose cervico-dorsale — ayant débutt il y a un an. Après une phase d'amélioration, l'interruption du traitement — depuis 2 mois en raison d'un surmenage — a entraîné la reprise des phénomènes angineux, accompagnés d'une sensation durable de pesanteur latéro-thoracique gauche, nettement différenciée par la malade des douleurs arthrosiques.

Traitements classiques, trinitrine efficace.

T.A. : 14/8. E.C.G. : ischémie postéro-latérale.

D N I simple perlingual : début de l'action en 1/2 à 1 minute. Effet très net sur la crise et même sur la sensation de pesanteur qui se dissout progressivement et vite.

Mais le produi tentraîne des céphalées légères et surtout une impression de vide intellectuel, alors que la trinitrine est très bien tolérée. Cet inconvénient, joint à la profession de la malade, entraîne l'arrêt du D N I.

OBS. 38. — Homme, 50 ans, commerçant, forte activité fatiguante, pléthore.

Angor d'effort typique depuis 3 mois, modéré, jamais traité.

Examen général normal : T.A. : 14/8. E.C.G. : ischémie postéro-latérale modérée.

D N I perlingual : l'effet est net en 2 minutes.

Mais des céphalées postérieures intenses survenant 30 minutes après la prise du comprimé, entraînent une gêne professionnelle qui motive l'arrêt du traitement.

OBS. 39. — Femme, 64 ans, activités ménagères.

Angor d'effort modéré assez typique depuis 8 mois.

Malade sensible à la trinitrine, mais se traite mal.

Examen banal : T.A. : 16/9. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I perlingual : début 1 minute, action progressive et rapide.

D N I dégluti à 3 par jour en prévention systématique se montre d'une efifcacité modérée. Il est par contre très efficace quand il est absorbé juste avant l'effort.

OBS. 40. — Homme, 60 ans, rapatrié, anxieux. Petit agriculteur, pléthorique et éthyl.

Angor d'effort depuis 2 ans, aggravé depuis 2 mois, s'accompagnant d'une anxiété et d'une asthénie importantes.

Sensible à la trinitrine, traitements banaux.

Examen général normal : T.A. : 14/8. E.G.C. ischémie antéro-latérale modérée mais nette.

D N I perlingual : en 4 à 5 minutes, action nette sur la crise.

D N I dégluti : l'effet est plus léger ; à l'occasion d'un effort, le malade doit sucer 1 comprimé. Cependant l'action préventive est favorable pendan tla première heure, déclare le sujet.

OBS. 41. — Femme, 55 ans, professeur.

Malade complexe : élément de névropathie importante ; troubles endocriniens ; séquelles de péritonite tuberculeuse ; troubles vésiculaires ; asthme ; H.A. pour laquelle on a pratiqué, en 1949, une surrénalectomie — en raison d'un surrénalome possible. — T.A. stabilisée depuis à 15/10.

Signes coronariens cliniques et électriques depuis 1948. Syndrome ischémie-lésion, thrombose coronarienne antéro-latérale.

A l'heure actuelle : Angor d'effort important, angor de décubitus. Il convient de noter le rôle important de l'émotivité et surtout de tout effort sur un angor dont la provocation est très facile.

E.C.G. : bolc complet de branche gauche.

D N I sub-lingual : agit en 1 minute.

D N I préventif : effet peu net. Il est vrai que la thérapeutique est assez instable et que les effets de tout traitement ont été très difficiles à apprécier.

Céphalées violentes, après 30 minutes, durant 1 à 4 heures, bien calmées par l'aspirine. En raison de cela, cette malade n'aurait pu continuer le traitement en période d'activité professionnelle intense.

OBS. 42. — Femme, 71 ans, retraitée. Soucis importants en raison de l'invalidité de son mari.

Vasculaire ancienne, diabétique, hypertendue. Aggravation progressive de la sclérose coronarienne et de l'I.V.G. : O.A.P. en 1962 ; ischémie-lésion au printemps 63 ; infarctus postéro-diaphragmatique peu après.

Dans les suites de l'infarctus, apparition d'un angor d'effort, puis de décubitus — intriqué avec une arthrose cervico-dorsale — survenant de plus en plus facilement, prenant l'aspect de crises : d'une durée de plusieurs heures, rebelles à la trinitrine (qui a perdu toute efficacité), ne cédant qu'à la péthidine.

La malade reçoit des traitements divers, complets, très bien faits. Elle prend chaque jour : dérivés nitrés retard, phyllines et papavérine à forte dose, I M A O coronaro-dilatateurs de synthèse, etc..., associés entre eux.

Vue en crise — après refus de l'injection de stupéfiant — 1 comprimé de D N I actif après cinq minutes, fait céder totalement la douleur angineuse en 3 à 4 minutes.

D N I systématique : dès cet instant, la malade a absorbé chaque jour 3 comprimés de dinitrate. Les douleurs n'ont jamais réapparu au cours de 4 mois de traitement continu, à l'exception de 1 ou 2 amorces de crises aussitôt jugulées par un comprimé sub-lingual.

Efficacité en crise bonne (appréciée en fait 1 seule fois). Prévention très satisfaisante.

Pas de céphalées, mais brûlures gastriques après 2 mois de traitement, bien supportées en raison du soulagement obtenu.

OBS. 43. — Homme, 45 ans, ouvrier zingueur.

Cf. observation n° 4 du D N I long-retard.

Angor d'effort et d'émotion, avec irradiations en bretelle et tachycardie, accompagné — à l'effort seul — d'une sensation d'oppression angoissante.

Le tout calmé très vite par trinitrine ou D N I.

Ne détermine aucune céphalée.

II — DINITRATE D'ISOSORBIDE LONG-RETARD

Le dinitrate d'isosorbide ayant fait la preuve — mieux que la trinitrine — de son efficacité par ingestion — preuves pharmacodynamiques, preuves cliniques — sur lesquelles nous avons déjà insisté, une forme long retard a été préparée : comprimés à désagrégation progressive.

— Leur aspect et leur présentation sont différents.

— La charge en produit actif est plus forte : 40 mg par comprimé au lieu de 5.

— Ils sont destinés à l'ingestion, à l'exclusion de la voie sub-linguale.

La libération lente et continue du produit actif dans la lumière intestinale s'ajoutant à l'action étalée propre à la molécule de dinitrate d'isosorbide doit — du moins l'espère-t-on — prolonger la phase d'activité de cette forme galénique très au-delà des normes habituelles.

Nous n'avons pas su trouver de références sur ce sujet, car il s'agit à l'heure actuelle d'un produit très récent aux Etats-Unis et non encore spécialisé en France.

Conditions d'expérience :

Les conditions générales communes à nos deux séries d'essais ont été établies en tête de notre chapitre de recherches personnelles.

Nous exposerons seulement ici — comme pour la forme simple — les particularités cliniques et électriques qui ont présidé au choix de nos malades.

Dans le cas présent, nous soulignerons d'un mot la durée des traitements : elle interviendra dans l'étude de la tolérance ; nous la retrouverons lorsque nous essaierons de dégager l'indication de cette forme, suite naturelle de son action et de ses visées thérapeutiques.

1) *Choix des malades :*

Nous avons testé cette forme retard en administration au *long cours* chez 20 malades victimes d'un angor généralement ancien, souvent évolutif, toujours sévère. Les traitements classiques s'étaient avérés, chez plusieurs d'entre eux, incapables de ralentir le développement du syndrome algique.

Sexe :

— 12 hommes ;
— 8 femmes.

Age :

— 40 à 50 ans 3
(tous des hommes)
— 51 à 60 ans 9
(3 femmes)
— 61 à 70 ans 4
(2 femmes)
— 71 et au-delà 4
(3 femmes)

Ancienneté du syndrome angineux :

— moin de 1 an 2
— entre 1 et 2 ans 2
— » 2 et 3 ans 2
— » 3 et 4 ans 3
— » 4 et 5 ans 2
— » 5 et 7 ans 6
— 1 angor de 17 ans.

Associations cliniques :

— Hypertension artérielle ..... 15 fois

— Artérite des membres inférieurs .. 5 fois

— Insuffisance ventriculaire gauche ... 5 fois

— Atteintes valvulaires ..... 4 fois
- post-endocarditique ..... 1 fois
- d'origine syphilitique ... 2 fois
- scléreuse ..... 1 fois

— Syndrome cardio-rénal ..... 1 fois

Electrocardiogrammes :

Tous nos malades présentent des altérations de leur tracé :

1° Chez 18 sujets elles ont le type d'altérations dites d'insuffisance coronarienne.

a) Signes d'ischémie pure ..... 7 cas
(dans l'observation 16, elle n'apparaît qu'au test de Master)

b) Signes d'ischémie-lésion ..... 7 cas

c) Séquelles d'infarctus ..... 4 cas

2° Autres atypies :

— Surcharge ventriculaire gauche .... 5 fois

— Troubles du rythme ..... 4 fois
- fibrillation auriculaire .. 1 fois
- tachycardie paroxystique . 1 fois
- extrasystolie ventriculaire. 2 fois

Traitements antérieurs :

— Absence de traitement de fond .... 4 fois

— Insuffisance de traitement ..... 2 fois

Les autres malades ont reçu des traitements divers, nombreux, souvent très bien faits.

Notons que les angors non traités évoluaient depuis :

— 1 an ..... 2 fois

— 2 ans ..... 1 fois

— 5 ans ..... 1 fois

2) *Durée des traitements :*

Elle est, en général, longue.

Chez 7 sujets seulement elle a été inférieure à 1 mois.

Chez nos 13 autres malades, elle a varié de 1 mois (5 sujets) à 4 ou 5 mois (3 cas). D'aucuns poursuivent leur traitement à l'heure actuelle.

Nous avons souvent procédé par cures successives, chez le même malade, allant de 15 jours à 14 semaines d'administration quotidienne.

Certains malades ont ainsi reçu 2 et 3 cures séparées par des intervalles libres variant entre deux semaines et trois mois.

Nous pouvons déjà noter qu'ils n'ont manifesté aucune réaction d'intolérance aux reprises successives de la médication.

Etant donné la nouveauté du produit, nous ne possédions guère d'indications relatives à son maniement et à sa durée d'action.

Il nous paraît donc préférable d'exposer les autres modalités d'administration : dose unitaire, dose pro die avec la critique des résultats que nous avons constatés et l'analyse des méthodes qui nous ont permis d'y parvenir.

1° Résultats

Résultats cliniques - E.C.G. :

Le dinitrate d'isosorbide sous sa forme long-retard se présente comme un traitement de fond de la maladie angineuse. Il convient en conséquence d'apprécier les effets de la médication vis-à-vis des trois éléments qui constituent cette maladie :

— l'importance de la crise : le D N I retard réduit-il l'intensité de la douleur ? Est-ce qu'il atténue l'oppression angoissante ?

— la durée de la crise est-elle diminuée ?

— la fréquence des crises : se raréfient-elles ? La médication nitrée utilisée est-elle capable de diminuer la facilitation de la douleur, l'espacement des crises permettant ainsi une meilleure possibilité d'activité ?

En réponse à ces trois questions, nous pouvons dire que l'efficacité d'ensemble du D N I retard testé s'établit ainsi :

1 échec	.....	(5 %)
3 résultats imparfaits	.....	(15 %)
16 résultats favorables	.....	(80 %)

Chez les malades que nous avons choisis et traités, ces résultats nous apparaissent particulièrement satisfaisants.

Voyons maintenant, un peu plus en détail, en fonction des critères que nous avons définis, les principaux types de réponses bonnes, médiocres ou nulles.

1. Le seul échec (obs. 11) a été enregistré chez un homme présentant une aortite syphilitique. Il a été

total : ni la sévérité, ni la durée, ni la fréquence des crises n'ont été améliorées. Notons, d'ailleurs, qu'après 48 heures, les céphalées ont empêché la poursuite du traitement.

2. Chez trois malades, les résultats sont imparfaits : les douleurs, très atténuées, beaucoup moins fréquentes, moins durables, ont persisté. L'angor n'a été que réduit.

Le malade n° 9 a préféré revenir à la forme simple (voir également obs. 9 du D N I simple) qui, chez lui, s'est révélé la plus active en traitement prolongé.

Dans le cas n° 8, il s'agissait d'un angor intriqué particulièrement grave, chez une femme porteuse d'une hernie hiatale considérable.

La malade 19 présentait également une aortite syphilitique et un angor chronique depuis 17 ans.

Ces deux dernières malades, malgré une amélioration insuffisante, ont poursuivi le traitement en raison d'une efficacité plus grande que celle des médications antérieures.

3. Une amélioration considérable portant à la fois sur l'élément algique, aboli ou presque, une oppression considérablement améliorée, une survenue beaucoup plus rare et difficile, nous ont fait ranger la réponse observée chez 16 malades dans la catégorie des résultats satisfaisants.

Nous distinguerons :

1) 9 malades (45 %) chez lesquels l'angor n'a pas totalement disparu : une diminution considérable (plus des 4/5) de l'intensité du syndrome angineux, nous permet cependant de les classer en réponse très favorable.

Un exemple en est donné par l'observation 5 : angor faible, au moindre effort, parfois sans cause apparente, dyspnée nocturne. Après 2 mois de traitement, il

n'éprouve plus qu'une crise légère chaque 3 ou 4 jours, une oppression très légère vers 3 ou 4 heures du matin seulement.

Appartiennent à cette catégorie les obs. 1, 3, 6, 10, 12, 13, 14, 17.

2) 7 malades (soit 35 %), chez qui — la douleur ayant disparu, même à la reprise d'efforts importants — la sédation peut être qualifiée de totale.

Le type en est l'observation 15 : homme de 42 ans souffrant d'une douleur permanente à laquelle se superpose un élément anxieux important qui limite absolument tout effort. Après 2 mois de traitement, malgré une reprise importante de l'activité, ce sujet ne souffre plus de son angor.

Après 3 mois 1/2 de traitement, les signes de thrombose postéro-latérale ont disparu : le tracé E.C.G. est normal.

Dans les observations 2, 4, 7, 16, 18, 20, les résultats sont aussi bons.

Cependant nous ne possédons pas, en général, une traduction dite « objective » — électrique en l'occurrence — de l'amélioration clinique constatée :

les altérations électriques notées chez les malades, objets de ce travail, anciennes et fixées, étaient peu accessibles à la thérapeutique. Cependant nous avons aussi observé dans le cas n° 2 la disparition de la dénivellation de ST en V_5-V_6.

Nous devons noter qu'un sujet (obs. 16), ferrailleur, se croyant guéri, a fourni un effort violent exceptionnel : douleur violente, crainte d'infarctus, hospitalisation. Les examens électriques et biologiques écartent ce diagnostic. Mais le traitement n'est pas repris.

Ceci illustre le danger, commun aux nitrés actifs, d'une amélioration clinique importante chez un sujet qui comprend mal la nécessité de certaines précautions.

Fait essentiel : cette action, positive chez 19 malades sur 20, s'est manifestée, chez tous, d'emblée. Elle est nette dès la première prise parfois (obs. 3 par ex.) ; dès le premier jour, en règle. Dans l'observation 16, la douleur a disparu dès le 2e jour du traitement.

Cette médication nitrée se différencie ainsi des autres thérapeutiques de fond.

Il arrive que son efficacité se perfectionne les jours suivants (obs. 1, 2, 5, 15, 18 par ex.).

Elle ne s'épuise pas : chez aucun malade, nous n'avons remarqué une perte d'activité.

2° L'action

Modalités d'action :

L'effet du dinitrate d'isosorbide long retard est extrêmement intéressant.

Il se différencie de la forme simple :

— *par un délai plus lent*, 1 à 2 heures environ avant que l'effet ne se manifeste. Parfois plus précoce, la plénitude d'effet cependant n'est atteinte qu'à la 2e heure ;

— *par une action beaucoup plus prolongée :* plus de 12 heures avec 1 seul comprimé, 14 à 18 heures en général.

— *par une libération digestive beaucoup plus lente* (mais le dosage est renforcé) de sorte que, absorbé par l'intestin, non détruit par le foie, il étale son action. Ainsi nous pouvons espérer maintenir un effet nitré soutenu sur la circulation coronarienne.

En bref nous dirons :

Le dinitrate d'isosorbide simple possède un effet protecteur intense mais court.

Le dinitrate d'isosorbide long retard permet d'une part une action préventive, limitative de l'angor lorsque le malade se trouve dans les conditions provocatrices normales.

Mais aussi par la permanence de son action au cours des 24 heures, favorisée par la répétition des prises, on peut espérer que le D N I, dérivé nitré retard, va agir sur le mécanisme même de l'insuffisance coronarienne et sur les conséquences myocardiques permanentes qui en résultent.

Avec la forme long retard, nous disposons d'une médication fondamentale de la maladie coronarienne en phase active et d'activité lésionnelle.

INDICATIONS :

Elles se posent dans tous les cas d'angor sévère qui — comme chez nos malades — rentrent dans les catégories suivantes :

— angor intense ;

— ou encore angor facile, mais d'intensité relativement modérée ;

— ou même angor parfois modéré mais s'accompagnant d'une sensation de gêne, de machure musculaire plus persistante.

Une exception : les états pré-infarctogènes et l'infarctus, en raison de réactoins dépressives vasculaires — et même myocardiques ([1]) — comme pour les autres nitrés.

MODES D'ADMINISTRATION :

Dose utile : La dose utile normale est de 1 à 2 comprimés (40 mg). Dans les cas atténués, elle est de 1/2 comprimé.

Horaire : Il peut être, soit *systématique*, par exemple à 7 h et 19 h ; soit *adapté*, guidé par l'horaire plus spécial des douleurs.

Ceci en particulier lorsqu'on pense qu'une seule prise par jour peut suffire.

Dans l'ensemble cependant, nous pensons qu'il est préférable d'étaler la médication sur les 24 heures et que deux prises de 1 comprimé à 12 heures d'intervalle représentent une bonne solution, ou mieux, 3 prises de 1/2 comprimé à 8 heures d'intervalle, ou à 6 heures d'intervalle durant le jour.

Dans les formes d'intensité moyenne la dose de 1/2 comprimé par prise peut suffire. Dans bien des cas de ce genre, on n'obtient *pas de meilleurs résultats* avec la prise de 1 comprimé.

L'avantage est alors de *réduire les chances de céphalées.*

Dans les cas intenses ou rebelles, par contre, la prise de 2 1/2 comprimés est, ou bien *insuffisante*, ou bien d'effet *trop court.*

C'est pourquoi dans certaines conditions — en particulier quand les douleurs sont *assez intenses ou tenaillantes*, mais qu'il y a des *céphalées faciles* — on peut répartir les prises toutes les 5 à 6 heures, par exemple : 1/2 comprimé à 7 h, 12 h, 1 à 18 h si les douleurs manifestent une prédominance nocturne. Ou, à l'inverse, donner le comprimé entier le matin. Dans un cas nous avons donné 3 comprimés. La tolérance générale et tensionnelle a été parfaite, mais c'est une dose plus nettement génératrice de céphalées.

Rappelons ce que nous avons dit à propos du D N I simple :

— Les Américains montent jusqu'à 120 mg de D N I simple (en règle générale, ils utilisent les nitrés

à des doses beaucoup plus élevées que les auteurs français) ; mais cela nous paraît beaucoup.

— Quant à nous, nous pensons qu'il est possible de donner 3 comprimés de dinitrate-retard par jour sans risque. Mais cela n'est pas souhaitable. Il vaut mieux, dans ce cas, passer à une autre thérapeutique.

3° Tolérance

Etant donné l'importance de la dose et la durée du traitement, nous nous sommes tout particulièrement attachés à l'étude d'une éventuelle toxicité hépato-rénale et sanguine.

Hémogrammes : les numérations, les formules leucocytaires et le taux d'hémoglobine n'ont jamais varié significativement.

Fonctions rénales : Elles n'ont subi aucune altération.

Céphalées :

Par contre, les céphalées représentent également, dans le cas du dinitrate d'isosorbide-retard, l'inconvénient majeur :

11 malades sur 20, soit 55 % en ont souffert lors des premières prises.

Elles apparaissent en général après 1 heure, plus tardivement donc qu'avec la forme simple, et sont contemporaines du début de l'effet clinique.

Elles durent parfois jusqu'à 18 heures avec 1 comprimé (obs. 5).

Elles sont assez violentes ou rebelles pour entraîner l'arrêt de la médication dans 3 cas (obs. 6, 11, 12) qui tolèrent mal les antalgiques associés.

L'aspirine — quand elle est supportée — les calme bien.

Signalons enfin *deux particularités :*

— la réduction de la posologie unitaire à 1/2 comprimé les améliore souvent de façon nette ;

— chez les malades qui continuent la thérapeutique, elles vont en diminuant dans les jours qui suivent, au point de s'atténuer ou de disparaître. En définitive, seuls 2 malades parmi ceux qui ont poursuivi le traitement ont continué à éprouver des céphalalgies (obs. 16 et 19 : cette dernière absorbe 120 mg de D N I par jour !)

Comme dans le cas du dinitrate forme simple, 4 malades céphalalgiques habituels ont très bien toléré la médication (obs. 3, 15, 17, 18).

D'ailleurs, le D N I retard semble mieux toléré que la forme simple.

Enfin un sujet (obs. 10) a présenté une réaction d'hypotension progressive ,amenant en 1 mois les chiffres tensionnels de 16 10 à 13,5 7,5 avec réaction de tachycardie. Interruption du traitement.

4° **Interprétation comparative**

Il est difficile de comparer une médication de ce genre avec les autres dérivés nitrés à effet prolongé. En effet, le dosage et surtout les qualités du produit sont totalement différents de ceux des composés actuellement spécialisés.

Vis-à-vis des autres dérivés nitrés :

Nous avons déjà parlé des *pentaérithrates* en étudiant le D N I simple. A vrai dire, c'est ici surtout qu'il faut comparer D N I et nitropenthrites. A raison de 3 à 4 prises quotidiennes — de 1 ou 2 comprimés par

prise — le nitropenthrite est susceptible de maintenir également une imprégnation étalée. Mais son action, quoique très efficace, nous paraît très certainement moindre que celle du D N I long retard.

Le Propatylnitrate lui-même est différent. Il pourrait se comparer plutôt au D N I simple avec un effet un peu moins puissant mais plus étalé. Nous considérons cependant que ce produit a moins d'intérêt :

— que la trinitrine ou le D N I sur la crise (il leur est très inférieur) ;

— que le D N I retard pour l'effet prolongé.

Bien que connaissant un certain nombre de malades chez lesquels il a été efficace, nous ne sommes pas très satisfait de lui.

Quant à la *nitroglycérine retard*, de toute façon, nous sommes tout à fait déçus de l'action de ce médicament très vanté par certains auteurs. Nous n'avons retrouvé aucune des qualités qu'on est en droit d'attendre d'un médicament de ce genre.

D'ailleurs cette opinion concorde avec les travaux de Russek, Riseman que nous avons déjà analysés : nous les rappelons seulement.

Vis-à-vis du dinitrate d'isosorbide forme simple :

Ce dernier, ingéré, a l'avantage d'offrir une prévention rapide, intense, mais de courte durée. Cet effet offre un intérêt incontestable dans certains cas d'angor intriqué avec des manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche lorsque — surtout en fin d'après-midi — les douleurs de l'insuffisance myocardique viennent compliquer celles de l'insuffisance coronarienne (obs. 9, 42).

En fait, à part ces cas, exceptionnels à vrai dire, un traitement de fond ne représente pas l'indication du D N I simple qui est, à notre avis, mieux à sa place dans les indications à court terme (crise ou prévention immédiate).

Si les pentanitrates usuels peuvent être utilisés dans les formes légères de l'angor, il semble bien que l'apparition des dérivés long retard à dosage élevé puisse les supplanter dans la grande majorité des affections coronariennes. En raison d'une facilité d'emploi plus grande : la sujétion du nombre des prises est singulièrement réduite. En raison également (il est intéressant de se rapporter aux confirmations coronarographiques de Gensini) avec la sédation prolongée de l'angor, d'une véritable action thérapeutique pathogénique de fond sur la maladie coronarienne.

Nous avons le sentiment que la forme retard du dinitrate représente, dans la pratique thérapeutique quotidienne, une médication de premier plan.

OBSERVATIONS

(D N I long-retard)

OBS. 1. — Homme, 53 ans. Maçon en invalidité depuis 3 ans pour H.A., coronaro-sclérose, artérite des M.I.

Début clinique, en 1959 : un angor déjà net ; le bilan notait : T.A. 22/10,5. E.C.G. : surcharge ventriculaire gauche, syndrome d'ischémie-lésion latérale. 1960 : aggravation H.A. et de l'angor, extension des signes de l'ischémie qui devient postéro-latérale.

Invalide total malgré de très nombreux traitements : tous les coronaro-dilatateurs, vaso-dilatateurs périphériques, anti-coagulants, anti-scléreux, de nombreux hypotenseurs, etc... Meilleur sédatif : nitrite d'amyle inhalé à toute petite dose.

Deux cures de D N I-retard :

Première cure :

a) 1 comprimé à 40 mg matin et soir pendant 5 jours.

b) 1/2 comprimé matin et soir ensuite avec un effet comparable. D'emblée, très nette réduction des douleurs : nitroglycérine réduite à 1 comprimé par jour maximum en cas de forte crise. Il persiste 2 à 3 petites crises par jour qui n'imposent pas la T N G. L'amélioration se poursuit : le malade passe à 1 seul comprimé de D N I le soir, les douleurs nocturnes seules persistant. Le traitement dure 45 jours.

Deuxième cure :

Nécessitée par l'aggravation de l'angor depuis l'arrêt du traitement. Posologies adoptées :

a) 1 comprimé le matin, 1/ le soir pendant 17 jours ;

b) 1 comprimé le matin pendant 1 mois ;

c) 1/2 comprimé le matin, 1/2 le soir pendant 1 mois encore.

Après 2 mois 1/2, amélioration considérable des douleurs coronariennes. Après l'arrêt du traitement les douleurs ont à nouveau augmenté en intensité, surtout la nuit.

Résultat très favorable bien que la douleur n'ait pas totalement disparue. Aucune action sur T.A., artérite, signes E.C.G.

Tolérance excellente : pas de céphalées, bilans hématologique, hépatique, rénal, normaux.

OBS. 2. — Homme. 52 ans. Pompiste, pléthorique. Diagnostic d'angor porté en 1962 à l'occasion d'une visite systématique : découverte des signes d'un infarctus antéro-septal survenu en janvier 62. I.M. par R.A.A. à 35 ans.

Angor traité 22 mois après sa constitution : angor facile survenant surtout à la fin de la période de travail (travail modéré de 4 à 12 heures) avec douleurs dans l'après-midi et la soirée. T.A. : 18/9,5 ; à l'E.C.G. : séquelles d'infarctus antéro-septal, large dénivellation de S.T. en V5-V6, amorce de surcharge systolique gauche.

Le traitement est dirigé par l'horaire des malaises et du travail :

a) 1 comprimé à 14 heures : peu d'effet ;

b) 1 comprimé à 4 heures et à 15 heures : effet très net sur l'intensité des douleurs mais non leur fréquence.

Après 15 jours de traitement, ce sujet a un horaire de travail régulier : 7 - 12 h et 14 - 18 h. Les prises sont fixées à 7 h et à 18 h. Dans ces conditions, les douleurs ne surviennent qu'après le repas du soir ou à l'occasion d'une marche ou d'un effort importants.

Un mois après, les douleurs ne surviennent qu'exceptionnellement, à l'effort intense. Le traitement est arrêté après 14 semaines.

Pendant tout ce temps, le sujet a continué le tromexane, mais a réduit de plus de moitié le traitement associé par aminophylline et similaires.

L'effet clinique est excellent. E.C.G. : disparition de la dénivellation de S.T.

Tolérance hépato-rénale parfaite. Quelques céphalées — légères — au début, très bien calmées chez ce pléthorique par une anti-sérotonine.

OBS. 3. — Femme, 73 ans, activités ménagères.

H.A. ancienne (22/12 il y a 6 ans) non traitée. Sclérose mitro-sigmoïdienne. Actuellement : T.A. : 23/13 ; angor évoluant depuis 6 ans — sans traitement ou presque au début car modéré — aggravé depuis 6 mois mais guère traité ; deux crises plus violentes motivent la consultation.

Angor d'effort typique. E.C.G. : ischémie apexienne.

Posologie : 1/2 comprimé matin, midi et soir amènent une très nette amélioration des douleurs. Effet très favorable dès le premier jour. Revue après 15 jours de traitement : T.A. 20/12,5. Pas revue depuis.

Bien que céphalalgique fréquente, cette femme n'a présenté aucune céphalée en cours de traitement.

OBS. 4. — Homme, 45 ans, couvreur-zingueur (cf. obs. n° 43 du D N I simple.

Emphysémateux léger. En octobre 1962, survenue d'accès de tachycardie paroxystique, durant 4 à 5 minutes chacun, provoqués par l'effort ou l'émotion, avec extrasystolie dans l'intervalle. T.A. : 17/10,5 à ce moment.

Depuis 2 mois, le tableau se diversifie :

a) apparition de précordialgies avec irradiations en bretelle, accompagnées de lipothymies et de palpitations ;

b) une douleur survenant au repos ou à l'effort, mal définie avec tachycardie et palpitations intenses ;

c) à l'effort seul, une sensation d'oppression angoissante.

Le tout est calmé en 1 à 2 minutes par la T N G ou le D N I simple (qui ne provoque aucune céphalée).

Ex. clinique : T.A. : 16/10. T.A.R. : 50. Albuminurie + (intermittente). Azotémie 0,57. Autres examens : négatifs. (Le bilan rénal : ADDIS et PSP est normal.) E.C.G. : non significatif, quelques extrasystoles ventriculaires.

Le malade est mis à 1 comprimé de D N I retard le matin. Après 8 jours, l'effet est très favorable. Le malade est revu 6 mois après (déplacements) : le traitement n'a duré qu'un seul mois, faute d'approvisionnement. Résultats excellents ; reprise des douleurs après l'arrêt du traitement.

Urée : 0,60 g en fin de traitement.

Malade revu ; nouvelles précordialgies d'efforts, albuminurie à 0,15, azotémie à 0,46, bilan rénal (Addis, clearance de l'urée, PSP) normal, E.C.G. inchangé.

OBS. 5. — Homme, 57 ans, employé de banque (cf. obs. n° 15 du D N I simple).

Au moment du traitement : angor facile, au moindre effort, parfois sans cause apparente, poumon cardiaque, pas de galop ; T.A. : 16/10.

Traitement :

a) 1 comprimé à 8 h et 18 h. L'effet se manifeste 2 heures après : très favorable. Apparition de céphalées violentes et progressives, durant 18 heures avec 1 seul comprimé, avec dilatation des vaisseaux temporaux et congestion du visage : activité intellectuelle impossible. Elles sont calmées par l'aspirine. La T.A. inchangée à 15,5/9.

b) 4 jours après, il est revu et passe à 1/2 comprimé le matin, 1/2 comprimé à 16 h.

Les céphalées disparaissent. L'action est aussi bonne ou presque. 8 la marche rapide, il n'éprouve qu'une gêne légère. Au 8e jour de traitement, le malade qualifie cette médication de « médicament miracle ».

Deux mois après, l'effet se maintient : une seule crise légère chaque 3 ou 4 jours ; T N G ou D N I simple ne sont plus requis ; persistance isolée d'une oppression très légère vers 3 ou 4 heures du matin. Le 1/2 comprimé du soir est pris à 19 h au lieu de 16 h ; sujet moins gêné pendant la nuit.

Tolérance. Azotémie : 0,6 avant le traitement, variant de 0,54 à 0,62 en cours et après traitement. Albuminurie : 0, tolérance hématologique parfaite.

Après 13 semaines de traitement, disparition pratique des douleurs et arrêt du médicament. T.A. : 16/9.

Pas de traitement associé.

OBS. 6. — Homme, 73 ans (cf. obs. n° 14 D N I simple). Grosse activité, dynamisme intellectuel considérable.

Douleurs diurnes à l'effort ; douleurs nocturnes accompagnées de dyspnée 3 à 7 fois par nuit ; œdème subaigu.

D N I retard : 1 comprimé à 12 h et 22 h.

Après 17 jours de traitement, on peut noter : le jour, persistance d'un fond douloureux permanent léger, mais pas de crises d'effort. La nuit, très importante réduction des malaises — 1 à 2 par nuit maximum — mais persistance de la dyspnée.

Céphalée frontale importante et permanente ; ce malade ne supporte pas l'aspirine. La tension est passée à 15/8 ; l'E.C.G. (fibrillation auriculaire et ischémie-lésion antéro-latérale) demeure inchangé.

Traitement interrompu du fait des céphalées.

OBS. 7. — Femme, 57 asn ; activités ménagères. Coronaro-sclérose dans un contexte dépressif majoré par l'infarctus invalidant du mari.

Angor depuis 1959, probablement non soigné ; intense depuis avril 1963, avec insuffisance ventriculaire gauche et subœdème pulmonaire. Sujet sensible à la T N G, traitée par anti-coagulants, papavérine, etc... Angor d'effort type, surtout émotif, parfois nocturne. E.C.G. : « Surcharge systolique gauche, ischémie-lésion I aire antéro-latérale. T.A. : 18/10, pouls 104 ; pas d'œdème pulmonaire au moment de l'examen.

Traitement : 1 comprimé deux fois par jour en continuant phénobarbital et tromexane. Trois semaines après, les crises ayant pratiquement disparu, la malade interrompt le traitement.

OBS. 8. — Femme, 80 ans (cf. obs. n° 29 du D N I simple). Nous rappelons : énorme hernie hiatale, artérite des membres inférieurs. H.A. ancienne, infarctus en 1956.

A l'heure actuelle, douleurs d'angor d'effort, variables mais typiques, durant parfois plusieurs heures, survenant surtout après la digestion, interdisant tout effort.

Cette malade a reçu deux cures de D N I retard : la première a duré 7 semaines ; la seconde 14 semaines.

Première cure : 1 cpr/jour, le matin, entraîne une nette amélioration des douleurs diurnes. Au cours du traitement, une violente crise entraîne l'arrêt de la médication pour des raisons psychologiques.

Deuxième cure : la persistance des douleurs du même type entraîne la reprise du traitement trois mois après, toujours à 1 comprimé/jour. L'effet est insuffisant. L'amélioration modérée. Après deux mois de traitement, quelques crises assez fortes nécessitent deux dragées de trinitrine (qui occasionnent d'ailleurs une baisse de T.A.). E.C.G. non modifié. Tolérance générale parfaite, pas de céphalées.

Remarques : Cette malade a reçu 1 seul comprimé et non les deux par jour nécessaires devait un pareil tableau. L'état complexe du sujet, le caractère invalidant chez une personne âgée, l'existence de la hernie hiatale — cause de douleurs — font que ce résultat est difficile à interpréter. On a essayé de donner le comprimé vers 10 h 30 pour qu'il fasse son effet en phase digestive. Le résultat a paru meilleur un certain temps, mais pas significatif ensuite. En définitive, amélioration patente.

Cependant nous nous sommes trouvés en face de problèmes psychologiques très importants chez cette malade qui est une déprimée.

OBS. 9. — Homme, 57 ans ; ecclésiastique. Très grosse activité (cf. obs. n° 9 du D N I simple).

Première cure : 1 mois, à raison de 1 à 2 cpr/jour de façon assez irrégulière. Net résultat sur les douleurs qui disparaissent presque totalement.

Deuxième cure : La reprise des douleurs deux mois après l'arrêt, 1 à 2 cpr/jour. Malgré l'irrégularité des prises, cette cure, qui a duré amène le malade à prendre à nouveau — toujours irrégulièrement — deux mois, l'a nettement amélioré. Il doit cependant prendre 1 comprimé de D N I simple nécessaire chaque deux jours. Il se met de lui-même au rythme suivant : 1 cpr. de D N I simple au lever (la gêne se manifeste dès ce moment-là), 1 cpr. retard à 10 heures, 1 cpr. ordinaire à 17 h, 1 cpr. retard à 19 h. (Outre le tromexane.) Cette répartition est indispensable car la douleur est sans cela facile : il a obtenu ainsi les meilleurs résultats. Le D N I retard est moins efficace chez lui que la forme ordinaire. Il préfère avaler plusieurs comprimés de D N I simple plutôt que continuer le D N I retard.

Arrêt de la forme retard.

OBS. 10. — Femme, 58 ans.

Syndrome de Raynaud.

Angor datant de 6 ans, guère soigné.

Etat actuel : crises moindres mais très fréquentes, répétées, surtout le soir.

Examen général : normal. E.C.G. : ischémie postéireure. T.A. : 16/10. Douleurs violentes.

D N I retard : 2 comprimés par jour.

Résultats (au bout de 1 mois) après 2 à 3 jours, très nette amélioration de la douleur précordiale en intensité et en durée. Diminution mais non disparition de la sensation de machure précordiale, mais la T.A. passe de 16/10 à 15/9, puis 13,5/7,5. D'où arrêt du traitement.

Tolérance : pas de céphalées. Tolérances hépatique, rénale, hématologique excellentes.

OBS. 11. — Homme, 52 ans. Maçon.

Aortite syphilitique. Sérologie négative à l'heure actuelle. Après la découverte, en 1954, de l'étiologie spécifique : traitement important.

Angor avec syndrome d'ischémie-lésion antéro-latérale depuis 1958. 1958.

Traité sérieusement, mais continue à travailler.

En début de traitement, angor d'intensité forte à l'effort, la nuit ou sans motivation. Malgré la tromexane, autres I M A O, papavérine, digitale : signes I V G (dyspnée, sub-œdème parfois avec grésillement laryngé, etc...).

D N I retard : 2 comprimés par jour. L'effet semble avoir été nul mais le médicament a été pris à peine 2 jours.

Céphalées violentes : le malade n'a voulu ni prendre de l'aspirine, ni continuer le traitement.

OBS. 12. — Femme, 59 ans.

En invalidité pour : angor, artérite, H.A.

Très améliorée par le repos observé, la disparition des soucis majeurs.

Thérapeutiques très nombreuses, classiques, bien faites.

D N I retard donné en phase d'aggravation d'angor survenant après surmenage, déclenchant un angor chronique, apparaissant au moindre effort, gênant l'activité de la malade dans son petit ménage.

D N I retard : 2 comprimés par jour.

Effets très favorables.

Mais céphalées intolérables, même à un seul comprimé par jour, ne permettant pas de poursuivre le traitement.

OBS. 13. — Homme, 61 ans. Retraité.

Polysclérose importante et déjà grave à 54 ans, sans antécédents caractérisés. H.A. artériosique grave. Artérite sévère. I V G. Signes électriques de surcharge gauche. Ictus en 1960 amélioré depuis la retraite.

Angor depuis 5 ans. Phase d'amélioration, puis aggravation récente depuis 1 mois. Angor peu intense mais très facile.

Bilan : pas de signes actuels d'I.C. E.C.G. de séquelles d'infarctus postérieur. T.A. : 18,5/11.

D N I retard, 2 comprimés : 1 à 8 heures, 1 à 15 heures. Dès le début : « amélioration de 50 % » dit le malade.

Mais céphalées postérieures assez fortes, sans tendance à l'atténuation ; insupportables parfois, gênantes toujours.

Le traitement est poursuivi. Aucun effet sur la T.A. de base. Elle passe de 19/9 à 22/10,5.

Après 3 semaines, les crises sont devenues très légères. Le sujet passe 1 à 2 jours sans en éprouver. Les céphalées disparaissent. La T.A. est à 19,5/9.

Le malade revu 1 mois après (soit après 2 mois de traitement) : a interrompu la médication depuis 48 h. Crises devenues plus fréquentes, plus intenses, et il estime que le médicament n'agit pas. A l'E.C.G., nette aggravation des signes avec apparition d'un syndrome lésionnel sous-épicardique antéro-latéral. D N I arrêté et le malade est soumis à une thérapeutique plus active.

OBS. 14. — Femme, 79 ans.

Depuis 1 an, coronaro-sclérose. I.V.G. Œdème subaigu à répétition.

Hospitalisée : Angor d'effort à l'entrée disparaissant par le repos au lit. Pa rcontre : angor de décubitus et crises d'O.A.P. sur fond de sub-œdème, à chaque crise d'A. de déc. Angor au moindre effort. Très sensible à la T N G. Ex. : H V G. E.C.G. : surcharge gauche ; syndrome d'ischémie-lésion sous-épicardique antérieure.

D N I retard : 1 comprimé le soir supprime l'angor. Deux cures de 3 semaines chacune. Entre les cures, reprise des manifestations nocturnes, redeviennent progressivement très importantes en une semaine. Un mois après l'arrêt de la 2e cure du D N I retard : 1 comprimé matin et soir déterminant : céphalées violentes et vertige. Disparition des céphalées par réduction des prises à 1/2 cpr. m. et s. Effet aussi bon.

Traitement poursuivi 10 semaines. Nette amélioration : disparition des crises nocturnes très minime activité diurne chambre possible. Légère amélioration de l'E.C.B.

Après arrêt du traitement, l'amélioration persiste.

OBS. 15. — Homme, 42 ans. Commerçant.

Depuis 6 mois, quelques douleurs qualifiées de « crises musculaires » bien que la première crise ait été violente. Sensation de pesanteur et douleur permanente avec élément anxieux important, limitant absolument tout effort.

Examen cardiaque normal. T.A. : 15/8. A l'E.C.G. : thrombose postéro-latérale.

Sensible à la T N G. Divers traitements depuis 2 mois (sauf les anti-coagulants).

D N I retard : 1 cpr. matin et soir. Dès le premier jour, net soulagement ; disparition de la douleur continue et de l'angoisse ; persistance d'une légère sensation de machure intermittente 3 jours après. Après 15 jours de traitement, douleurs totalement disparues sauf légère sensation douloureuse au pli du coude. Le malade considère l'effet du D N I retard comme remarquable.

Les céphalées font réduire le traitement à 1/2 cpr. matin et soir, mais 8 jours après, des douleurs légères reprennent l'après-midi et parfois à 11 h. Restent très légères ; pas la nuit.

Un mois après, passe à 1/2 cpr. 3 fois par jour. 4 semaines plus tard, pratiquement plus de douleurs malgré une activité beaucoup plus importante sauf un léger élancement soit antérieur (précordial), soit à la pointe de l'omoplate 1 à 2 fois par semaine.

L'E.C.G. pratiquement normal après 3 mois 1/2 de traitement.

Tolérance hépato-rénale parfaite. Le sujet est un céphalalgique habituel, souffrant de céphalées fortes avec le T N G. Avec le D N I retard : céphalées violentes décroissant lorsqu'on passe à 1 comprimé et très atténuées lorsqu'on les réduit à 1/2 comprimé.

OBS. 16. — Homme, 41 ans. Ferrailleur-brocanteur. Ancien éthylique, tabagique.

Angor calmé par T N G, déclaré 3 ans auparavant. Attribué à une hernie discale survenue à l'occasion du même effort qui a provoqué la crise de précordialgie. Disparition de cette dernière.

En janvier 64, reprise de l'angor d'effort caractéristique, calmé par T N G, nécessitant 4 dragées par jour, traité par différentes drogues sans anticoagulant. T.A. : 15/8. E.C.G. non significatif au repos. Après effort, signes d'ischémie antéro-latérale nette.

D N I retard : 2 cpr/jour en mars 64. Effet excellent. Disparition des douleurs en 48 heures. Poursuite du traitement : 1 ou 2 cpr/jour. Parfois arrêt, car il présente :

Céphalées violentes survenant 30 minutes après l'absorption, persistant 1 heure environ. Après 15 jours : le sujet se considère comme guéri et n'ayant diminué que modérément les efforts, il se livre à nouveau à des efforts violents bien tolérés sous D N I.

Un jour, après un effort violent, survient un angor violent, faisant craindre un infarctus.

Hospitalisation : à l'E.C.G., pas d'infarctus. Le médicament n'a pas été repris.

Tolérance parfaite.

OBS. 17. — Homme, 61 ans. Pointeur, chef de service.

Il a un important diverticule œsophagien rétro-cardiaque ; une hernie hiatale génératrice d'hématémèses, ce à quoi on attribué depuis 5 ans un angor d'effort typique.

Non soigné, cet angor est en recrudescence depuis quelques semaines. Un sub-œdème nocturne apparaît Dyspnée oppressante entre les crises d'angor d'effort.

L'examen cardiaque est négatif. T.A. : 18/9,5. E.C.G. : extrasystoles ventriculaire ,ischémie latérale.

Le D N I retard à 1 comprimé matin et soir améliore d'emblée et nettement l'intensité des crises. L'oppression reste aussi facilement mais il n'y a pas de douleurs. Disparition des crises nocturnes.

Durée du traitement : 7 jours seulement, le malade devant s'absenter.

Malgré des céphalées frontales habituelles, l'usage du D N I n'a pa sentraîné l'apparition de céphalées.

OBS. 18. — Homme, 58 ans. Comptable.

Angor léger depuis 1 an. En augmentation depuis 1 à 2 mois. Angor d'effort type, survenant surtout à 14 h (fin de la journée de travail) car le sujet fournit un gros effort intellectuel en journée continue, dans une atmosphère bruyante, avec des horaires particuliers (de 5 heures à 13 heures).

T.A. : 16/10. E.C.G. : ischémie sous-épicardique antéro-latérale.

Sensible à la T N G mais n'a jamais reçu d'autre traitement.

D N I : étant donné l'horaire particulier : 1 comprimé à 13 h qui a un effet très net d'emblée mais ne réduit que moyennement l'importance, la durée et la fréquence des douleurs. Le malade se déclare satisfait.

Cinq jours après : 1/2 comprimé à 5 h et 1 comprimé à 13 h, puis 1/2 comprimé à 13 h et 1/ comprimé le soir. Très nette diminution des douleurs en fréquence, intensité et durée. Le sujet peut accomplir

sans crise un effort qui, auparavant, nécessitait de 6 à 7 fois l'arrêt. Après 1 mois 1/2 de traitement, le sujet déclare que l'angor est arrêté. Depuis 1 mois, il n'éprouve qu'à peine quelques petites douleurs lors d'un effort intense.

Tolérance hématologique et rénale parfaite. Céphalées : une seule fois. Or c'est un insuffisant hépatique ayant des céphalées post-prandiales fréquentes.

OBS. 19. — Femme, 62 ans.

Passé pathologique chargé : pléthorique, aortite syphilitique traitée (sérologie négative depuis 8 ans), artérite légère des membres inférieurs, H.A. à 22/12 depuis plusieurs années, à 20/10 actuellement.

Angor évoluant depuis 1947. Poussées d'I.V.G., très améliorées depuis 1961.

Elle doit croquer 1 à 2 T N G par semaine. Il y a 3 semaines, des crises fortes imposent depuis lors de croquer 2 à 3 T N G par jour. E.C.G. peu altéré : signes ischémiques mineurs non modifiés par l'évolutino récente. Les douleurs sont diverses et nocturnes.

D N I retard donné à raison de 1 comprimé le matin, .1 cpr. le soir. L'effet est remarquable sur les douleurs diurnes, net mais moins marqué sur les douleurs nocturnes.

Le traitement est poursuivi 1 mois.

Sous traitement elle éprouve une violente crise à 18 h, entraînant une gêne durable et une légère augmentation des douleurs. Elle passe alors à 3 comprimés par jour, ce qui entraîne une amélioration nette mais encore imparfaite.

Donc, dans un angor par artérite syphilitique chez une vasculaire hypertendue, l'effet a été favorable mais imparfait. Il est vrai qu'il s'agit d'un angor chronique depuis 17 ans.

La T.A., malgré 3 compr., reste à 18/9,5 contre 21/9 à 2 comprimés.

La malade a éprouvé des céphalées postérieures violentes 15 minutes après l'absorption des comprimés ; elles se sont atténuées, puis ont repris lors du passage à 3 comprimés, surtout la nuit.

OBS. 20. — Femme, 57 ans. Aide-soignante des hospices.

Angor depuis 2 ans. Traité au 6e mois seulement. Toute thérapeutique a été cessée après 6 mois en raison de l'amélioration. Depuis 1 mois, reprise de l'angor. Angor d'effort et angor nocturne.

Sensible à la T N G et peu modifié malgré le repos et les phyllines, les anticoagulants.

T.A. : 16/9. E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale.

D N I retard est donné à 2 comprimés par jour. Nette réduction des douleurs dès le premier jour, qui se perfectionne les jours suivants. Trois semaines après, les douleurs sont rares et légères.

Après 1 mois et demi de traitement, elle n'éprouve plus qu'une légère douleur sternale chaque 8 à 10 jours.

Après 2 mois de traitement, elle passe à 1/2 comprimé matin et soir.

Trois semaines après, elle n'a pas de douleurs, même en effectuant son ménage normal. Très satisfaite, elle envisage la reprise du travail. T.A. inchangée.

Tolérance hématologique et rénale parfaite. Quelques céphalées disparues après 3 ou 4 jours de traitement.

CONCLUSION

Nous avons rappelé les principaux dérivés nitrés, qui constituent une médication majeure de l'angor et. comme divers auteurs l'ont pensé ,nous croyons qu'ils représentent, avec la trinitrine, la médication de la crise mais aussi qu'ils possèdent une action importante comme traitement de fond de la maladie coronarienne.

Après avoir exposé brièvement les conditions physio-pathologiques de la circulation coronarienne, nous avons étudié comparativement avec les dérivés nitrés, le dinitrate d'isosorbide — ou D N I — de formule 1.4.3.6. dianhydre 2.5. dinitrate d'isosorbide.

Ce corps encore peu connu en France a été très étudié par les auteurs Anglo-Saxons qui mentionnent d'excellents résultats.

Il a pu être utilisé sous deux formes :

— Le dinitrate d'isosorbide simple.

— Le dinitrate d'isosorbide long-retard (non encore spécialisé).

Le dinitrate d'isosorbide simple a été étudié chez 43 malades.

— Il peut être utilisé par voie sub-linguale ou bien être dégluti parce qu'il est actif par voie digestive.

— Lorsqu'il est sucé, agissant sur la crise, il peut se comparer à la trinitrine et être utilisé dans les mêmes conditions. Par rapport à celle-ci, ces avantages sont les suivants : il n'est pas plus actif, il l'est un peu moins, mais il possède surtout comme avantage propre d'avoir une action prolongée ce qui, vis-à-vis de la trinitrine, rend son emploi très intéressant.

— Lorsque la médication est déglutie, c'est l'action prolongée qui se retrouve. Dans ce cas, bien entendu, le D N I n'est pas intéressant par un effet sur la crise mais, agissant en quelques minutes, il exerce un effet prolongé de 2 à 3 heures et possède ainsi une bonne action préventive.

Le dinitrate d'isosorbide sous sa forme long-retard, utilisé chez 20 malades, prolonge son effet pendant 14 à 18 heures. C'est ainsi que, avec deux prises de 1 comprimé par jour, la médication exerce non seulement une action préventive, mais encore, en maintenant un effet nitré étalé, elle exerce aussi une action sur la maladie coronarienne, par un véritable effet pathogénique.

Indiscutablement cette médication présente un intérêt majeur dans le traitement de la maladie coronarienne.

Active dès 1 à 2 heures après l'ingestion pour une durée de 18 heures, susceptible — à doses réfractées — de maintenir le sujet sous une imprégnation nitrée efficace pendant la totalité du nycthémère, elle ne possède aucune toxicité générale aux doses thérapeutiques.

La médication n'a qu'un inconvénient : les céphalées, généralement un peu plus marquées que celles dues à la trinitrine, ce qui les rend plus facilement inacceptables.

C'est surtout un inconvénient de la forme rapide du dinitrate d'isosorbide.

La forme retard le possède généralement à un degré moindre et les céphalées sont réduites par la prise d'un seul demi-comprimé. Elles peuvent tout de même limiter ou entraver l'emploi de la médication.

Signalons cependant qu'elles sont sensibles à l'aspirine et qu'avec la médication long-retard il est fréquent de les voir disparaître après 2 à 5 jours.

En résumé, avec le dinitrate d'isosorbide long-retard notre thérapeutique s'enrichit d'un produit très efficace : il ne prétend, en effet, ni supplanter ni s'additionner à aucune autre des thérapeutiques existantes, mais au contraire, il peut, il doit leur être associé tout en se situant au niveau le plus élevé du traitement de l'angor.

La médication nitrée, inégalée en crise, reprend ainsi — avec l'apparition des formes long-retard — une place de tout premier plan dans la thérapeutique de fond de la maladie angineuse et coronarienne.

Vu : *Le Président de Thèse.*

DARDENNE.

Vu : *Le Doyen,*

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 17 Juin 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott, Mc Guinness. — Etude comparative de l'I.D.N. dans l'angor. *M. Observer and Chemother. Rev.*, 1962, *3*, 14.

2. Aceto, Buckley, Kinnard. — P.E.T.N,. I.D.N., flux coronarien. *Fed. Proc.*, 1961, *20*, 102.

3. Albert. — I.D.N. et angine de poitrine. *J. Lancet*, U.S.A., 1961, *81*, 112 (mars).

4. Baeder. — I.D.N. Pharmacologie et toxicologie. *Fed. Proc.*, U.S.A., 1961, *20* (1), art. I, 103 D (mars-avril).

5. Barlow et Shillingford. — Intérêt du nitrite d'amyle dans la différenciation des souffles systoliques, aortiques et mitraux. *Brit. Heart. J.*, 1958, *20*, 162.

6. Benchimol et coll. — Nitroglycérine et hémodynamie cardiaque. *Circulation*, 1963, *28/4*, 510.

7. Berry, Carney, Lankford. — Essai clinique de l'I.D.N. *Angiology*, 1961 (juin), 254.

8. Bouvrain et Fortin. — Trinitrine retard. *Vie médicale*, avril 1963, *44*, 15.

9. Boyer et Green. — Nitrites et xanthines, flux coronaire, pression artérielle. *Am. Heart. J.*, 1941, *21*, 199.

10. Bretschneider. — Insuffisance coronarienne. Données pharmacologiques nouvelles. *Deutsch. Medezin. Wochenschr.*, 1961, *35*, 1649.

11. Brunton. — Le nitrite d'amyle dans l'angor. *Lancet*, 1867, *2*, 97.

12. Buckley, Aceto, Kinnard. — I.D.N. et résistance coronaire. *Angiology*, juin 1961, 12/6, p. 259.

13. Burgison. — Contribution à l'étude du chloroglycéryl - dinitrate - V.D. coronarien. *Fed. Proc.*, U.S.A., 1962, 21 (2), 94 (mars-avril).

14. Bunn, Chremos. — Etude clinique des nitrates sub-linguaux. *Angiology*, janvier 1963, p. 48.

15. Charlier. — Vaso-dilatateurs coronariens. Monographies de physiologie causale. Editions Gauthier-Villars, Paris, 1962.

16. Cole et coll. — Essai critique de médication anti-angineuse. *J.A.M.A.*, 1958, *166*, 275.

17. Contro et coll. — Action paradoxale du nitrite d'amyle chez les coronariens. *Circulation*, 1952, *6*, 250.

18. Cross, Riben, Salisbury. — Les déterminants du flux coronarien. *Circulation Research*, 1961, *9*, 589.

19. Darby et Aldinger. — Action périphérique de la nitroglycérine et épargne cardiaque. *Circulation Research*, 1960, *8*, 100.

20. Devenir Métabolique des esters nitrés. *Angiology,* 1962, p. 471.

21. Dewar et coll. — Essai clinique du P.E.T.N., du Récordil, de l'Iproniazide. *Brit. Heart J.,* 1959, *21,* 315.

22. Dörner et Wick. — Recherches sur les vaso-dilatateurs coronariens chez le chien. *Arzn. Forsch.,* 1960, *10,* 631.

23. Eckenhoff et coll. — Métabolisme cardiaque, oxygène et régulation de la circulation coronarienne. *Am. J. Physiol.,* 1947, *149,* 634.

24. Eckstein et coll. — La nitroglycérine est-elle un anti-adrénergique ? *Circulation,* 1951, *4,* 534.

25. Editorial anonyme. — Vaso-dilatateurs coronariens d'action prolongée. *B.M.J.,* 1963, 1/55, 43, p. 1462.

26. Effets hémodynamiques de l'I.D.N. chez les sujets atteints d'affections cardiaques d'origine rhumatismale, avec hypertension pulmonaire. *Angiologie,* juillet 1963, p. 349.

27 Essex et Wegria. — *Am. Heart. J.,* 1940, *19,* 554.

28. Forman, Carn, Krantz. — Alkylnitrites. *J. amer. pharm. Ass. S.E.,* éd. 1941, *30,* 132-133.

29. François, Franck. — Action vaso-dilatatrice du nitrite d'amyle sur les vaisseaux du myocarde. *C.R. Soc. Biol.,* 1903, *55,* 1448.

30. Fremont. — Nitrates organiques, circulation pulmonaire et périphérique. *Angiology,* 1961, *12,* 391 (septembre).

31. Fremont. — Etude clinique de l'I.D.N. *Gériatrics,* oct. 1961, *16,* 520-529.

31 *bis.* Frounek et Ganz. — 1) Action de la nitroglycérine sur les mécanismes hémodynamiques coronariens et systémiques. *III*e *Congrès européen de Cardiologie,* Rome, sept. 1960, Pars Altera, p. 1060 ; 2) id. + mercure du métabolisme myocardique. *Cor et Vasa,* 1961, *2,* 107.

32. Gensini et coll. — La circulation coronaire : étude expérimentale et clinique. *Proceedings of the fourth Worlds Congress of Cardiology,* Mexico, oct. 1962.

33. Goldberg. — Pharmacologie de l'I.D.N. *Acta physiol. Scand.,* 1948, *15,* 173.

34. Goodman et Gilman. — *Les bases pharmacologiques de la thérapeutique,* 1 vol., Mac Millan éd., New-York.

35. Gorlin et Brachfeld. — Nitroglycérine et circulation coronaire. *Circulation,* 1959, *19,* p. 705 et 2e article p. 697.

36. Gregg et Sabiston. — Recherche et problème de circulation coronarienne. *Circulation,* 1956, *13,* 916.

37. Hackel et coll. — Hypoxie et métabolisme myocardique. *Circul. Research,* 1954, *2,* 169.

38. Hedges et coll. — I.D.N. dans l'infarctus. *Angiology,* 1961, *12* (6), pp. 249-253 (juin).

39. Hueber (Von). — Nitroglycérine - retard et traitement de l'angine de poitrine. *Wien. Klin. Wschr.,* 1957, *11,* 187.

40. Huppert et Boyd. — Nitroglyn dans l'angor par coronarosclérose. *Bull. New-York Med. Coll.,* 1956, *18,* 58.

41. Jablons. — *Congrès international américain de cardiologie,* La Havane, novembre 1956.

42. Johnson, Sevelius et coll. — Mesure du débit coronarien chez des sujets normaux et chez des artério-scléreux après infarctus, par la technique des radio-isotopes. *J.A.M.A.,* 16 juillet 1960, 1231.

43. Joseph. — I.D.N. dans l'angor. *Angiology,* juin 1961, p. 264.

44. Kattus et Gregg. — Etude de la circulation coronarienne collatérale. *Circul. Research,* 1959, *7,* 628.

45. Katz et Lindner. — Etudes sur la circulation coronaire des cœurs isolés. *Arch. Int. Pharmacodyn.,* 1938, *59,* 339.

46. Krantz et coll. — Alkylnitrites III. *J. Pharm. exp. Thérap.,* U.S.A., 1939, *67,* 187.

47. Krantz. — Alkylnitrates. *J. Pharm. exper. Thérap.,* U.S.A., 1939, *67,* 191.

48. Kisch. — Douleurs de l'angor, microscope électronique, hypothèses. *Exp. Med. Surg.,* 1958, *16,* 96.

49. Kutschera et Perger. — Expérimentation avec une nitroglycérine-retard. *Ars. Medici,* Verlag Lüdin A.G., Liestal, Schweiz, 1957, *5,* 330.

50 Leighninger — Nitroglycérine et ischémie myocardique. *Am. J. Cardiol.,* 1959, *3,* 638.

51. Lenègre et Froment. — Artériosclérose et insuffisance coronarienne. 23e *Congrès de Médecine,* Paris, 1961.

52. Leslie. — Nitroglycérine et I.D.N. dans l'insuffisance coronaire. *Texas J. Méd.,* 1961, *57,* 432.

53. Leslie. — Vaso-dilatateur coronariens. Etude comparative. *West. Med.,* U.S.A., 1961, *2* (56).

54. Lian, Tursz. — Trinitrine-retard. *P.M.,* mars 1963, p. 564.

55. Lumb, Hardy. — P.E.T.N. Infarctus expérimental et circulation collatérale. *Circulation,* 1963, *27/4,* p. 717.

56. Mac Guinness, Harris. — Céphalées. *Brit. med. J.,* 1961 (5254), 745.

57. Mackay. — D.N.I. dans l'angor. *West Med.,* 1961, *2,* 338.

58. Mann. — Durée d'action de la nitroglycérine. *J. Mount Sinai Hosp.,* 1956, *23,* 279.

59. Master et Rosenfeld. — « Master two step exercice test » : test d'effort dit des 2 marches de Master. *J.A.M.A.,* 1960, *172,* 265.

60. Melville et Korol. — Divers coronarodilatateurs ; cœur isolé et perfusé ; échanges potassiques. 20e *Congrès Intern. Physiologie et Sciences,* Bruxelles, 1956. Compte rendu des communications, p. 635.

61. Merlen. — Trinitrine-retard. *Mouvement Thérapeutique,* mars 1963.

62. Miazdrikova. — Infarctus expérimental. Evolution sous divers agents pharmacodynamiques. *Bioch. Pharmacol.,* 1961, *8,* 136.

63. Modell. — *Pharmacologie clinique des anti-angoreux,* U.S.A., 1962, *3* (1), 97-108, janvier-février.

64. Murrel. — Nitroglycérine, remède de l'angine de poitrine. *Lancet,* 1879, *1,* 80.

65. Oettingen (von) et coll. — Toxicité et dangers du P.E.T.N. *Public Health Service,* 1944, bulletin n° 282.

66. Oram et Sowton. — Inefficacité préventive du P.E.T.N. et du propatylnitrate dans l'angor. *B.M.J.,* 1961, *52-69,* 1745.

67. Oram et Sowton. — Essai clinique du propatylnitrate, *B.M.J.*, 1961, *1*, 794.

68. Parry et Wells. — Essai clinique de 2 vaso-dilatateurs coronariens. *B.M.J.*, *51-65*, 26.

69. Perrin. — Etude clinique du D.N.I., *Lyon médical*, juin 1963, *24*, 1453.

70. Pilkington, Purves. — Nitroglycérine-retard et malades ambulatoires. *B.M.J.*, 1960, *51-65*, 38.

71. Prinzmetal et coll. — Circulation collatérale des cœurs humains et canins battant, lors de l'occlusion coronarienne. *Am. Heart. J.*, 1948, *35*, 689.

72. Riseman et coll. — Nitroglycérine et autres nitrites. Comparaison de 6 préparations et de 4 voies d'administration. *Circulation*, 1958, *17*, 22.

73. Roberts. — P.E.T.N. long retard et soulagement de l'angor. *Circulation*, 1957, *16*, 929.

74. Rosenberg, Michelson. — P.E.T.N. et insuffisance coronaire chronique. *Am. J. Méd. Sci.*, 1955, *230*, 254.

75. Russek et coll. — Nitroglycérine E.C.G. et tests d'efforts dans les affections coronariennes. *Circulation*, 1950, *1*, 700.

76. Russek et coll. — Vaso-dilatateurs coronariens d'action prolongée. Métanine, Paveril, Nitroglyn, Péritrate. *Circulation*, 1955, *12*, 169.

77. Russek et coll.. — Action paradoxale de la nitroglycérine chez les coronariens. *I.A.M.A.*, 1955, *158*, 1017.

78. Russek et coll. — Evaluation des médications coronarodilatatrices. *Post graduat medecine*, juin 1956, *19*, 562.

79. Russek et coll. — Nitroglycérine et autres nitrites dans le traitement de l'angor. *Circulation*, 1958, *18*, 774.

80. Russek. — Réponses comparées à divers nitrites dans le traitement de l'angor. *Journal of the Kansas-City South West clinical Society*, 1960, *36*, 14.

81. Russek, Funk. — Réponses comparés à divers nitrés dans l'angor. *Postgrad. Med. J.*, U.S.A., 1962, *31*, 150.

82. Russek. — Du choix critique d'une médication dans l'angine de poitrine. *G.P.*, août 1963, vol. XXVIII, n 2, 84.

83. Sandler. — Essai clinique du Propatylnitrate. *B.M.J.*, 1961, *1*, 792.

84. Scheriis et Provenza. — Vaso-constriction et vaso-dilatation des sphincters musculaires des capillaires du cœur. *Circulation*, 1958, *18*, 777.

85. Scherlis et Provenza. — Présence de sphincters musculaires sur les capillaires du cœur humain. *Circulation*, 1959, *20*, 35.

86. Scott. — Coefficient myocardique d'utilisation de l'oxygène. *Circulation Research*, 1961, *9*, 906.

87. Shapiro. — Angine de poitrine. Traitement par l'I.D.N. *Angiology*, février 1961, *12*, p. 53.

88. Sherber et Gelb. — Traitement de l'insuffisance coronaire par l'I.D.N. *Circulation*, 1960, *22*, 809.

89. Sherber et Gelb. — Pharmacologie clinique de l'I.D.N. *Angiology*, U.S.A., juin 1961, *12*, p. 244.

90. Smith F.M. — Nitrites et circulation coronaire. *Arch. Int. Méd.*, 1921, *28*, 836.

91. Smith. — I.D.N. sublinguale. *Angiology*, 1962, *13* (9), 425-434 (septembre).

92. Wiggers. — Résistance des vaisseaux coronaires et régulation du flux coronaire. *Circul. Research*, 1954, *2*, 271.

93. Winsor, Scott. — Effets cardio-vasculaires du P.E.T.N. chez l'animal et chez l'homme. *Am. Heart. J.*, 1955, *49*, 414.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE.

I. — Physiopathologie de la circulation coronarienne 12

II. — Critères d'efficacité d'une médication antiangineuse . . 18

III. — Les dérivés nitrés utilisés en clinique :

Propriétés communes 21

La Nitroglycérine 22

La Nitroglycérine-retard 31

Le Nitrite d'Amyle 33

Les dérivés de l'Erythritol 34

Tétranitrate d'Erythritile 35

Propatylnitrate 35

Tétranitrate de Pentaérythritol 36

IV. — Le Dinitrate d'Isosorbide :

Etude expérimentale 40

Travaux cliniques antérieurs 55

DEUXIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES.

I. — Dinitrate d'Isosorbide simple 62

Conditions d'expérience 62

Les malades 64

Les résultats 67

Tolérance 72

Les indications 76

Observations du D.N.I. simple 81

II. — Dinitrate d'Isosorbide long retard 93
Résultats 97
Action 100
Tolérance 103
Interprétation comparative 104
Observations du D.N.I. long retard 107

CONCLUSIONS 115

BIBLIOGRAPHIE 118

IMPRIMERIE FOURNIÉ
27, BOULEVARD RIQUET - TOULOUSE

Juin 1964 - D. L. 64/2 - N° 2093